

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

**FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA**



**TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO  
DE DESORDENS  
TEMPOROMANDIBULARES**

**Catarina Aires Leal da Piedade Monteiro**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**2012**

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

**FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA**



**TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO  
DE DESORDENS  
TEMPOROMANDIBULARES**

**Catarina Aires Leal da Piedade Monteiro**

**Dissertação orientada pela Dr<sup>a</sup> Maria Carlos**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**2012**

*“O valor das coisas não está no tempo  
que elas duram, mas na intensidade  
com que acontecem.  
Por isso existem momentos inesquecíveis,  
coisas inexplicáveis  
e pessoas incomparáveis.”*

*Fernando Pessoa*

*Dedico este trabalho a 3 mulheres,  
que são um pilar na minha vida:  
Avó Aida, Mãe e Tia Néné*

## **AGRADECIMENTOS**

À Dr<sup>a</sup> Maria Carlos,  
pela inestimável orientação prestada.

Ao Dr<sup>o</sup> Jeffrey Okeson,  
pela sua disponibilidade em ajudar-me naquilo que necessitei.

Aos meus pais, irmãos, tios e avó  
por todo o apoio que me deram e dão, em todos os momentos da minha vida.

À minha dupla maravilha, Marta Biscaia,  
por todos os momentos espectaculares que passámos.

À Ana Louraço,  
por me aturar 24h sob 24h e pelo apoio que sempre me deu.

A toda a turma 2007/2012 FMDUL,  
por serem as pessoas que são.

## RESUMO

A Toxina botulínica, produzida pelo *Clostridium botulinum*, é responsável por uma deservação transitória, cálcio-dependente, do músculo esquelético, devido à inibição da libertação de acetilcolina nas terminações nervosas dos neurónios motores  $\alpha$  e  $\gamma$ -eferentes. Na maioria dos casos, o seu efeito é sentido dois dias após injeção e persiste por três a seis meses, aproximadamente. Apesar de ter surgido como um veneno alimentar e, posteriormente, utilizada como arma biológica, hoje em dia é considerada um dos produtos farmacêuticos mais versáteis no tratamento de desordens em diversas áreas da Medicina.

Com esta monografia pretende-se determinar se existe evidência científica que suporte o uso da toxina botulínica como agente terapêutico de desordens temporomandibulares. Desta forma, foi realizada uma pesquisa bibliográfica até Abril de 2012 nas seguintes bases de dados: Pubmed e Cochrane. Após a leitura de 92 artigos científicos, foram seleccionados 51 com relevância científica para o objectivo do presente trabalho.

Concluiu-se que a toxina botulínica apresenta um efeito promissor no tratamento de desordens temporomandibulares, quando a terapia conservadora é insuficiente para alívio da sintomatologia dolorosa. Porém, mais estudos são necessários, para melhor compreensão do seu mecanismo de acção, possíveis efeitos adversos a longo prazo, dosagem mínima necessária para obtenção de resultados satisfatórios, assim como a relação custo-benefício. As limitações encontradas na revisão literária efectuada foram: poucos estudos randomizados e controlados, amostras de dimensão reduzida, estudos com *follow-up* de curta duração, bem como falta de uniformidade na metodologia utilizada.

**Palavras-chave:** *Botulinum Toxin and Temporomandibular Disorders; Botulinum Toxin; Temporomandibular Disorders; Miofascial Pain; Temporomandibular Dislocation; Oromandibular Dystonia; Bruxism; Miofascial Pain and Botulinum Toxin; Bruxism and Botulinum Toxin; Temporomandibular Dislocation and Botulinum Toxin.*

## ABSTRACT

Botulinum toxin produced by *Clostridium botulinum* is responsible for a transient calcium-dependent denervation of skeletal muscle due to inhibition of acetylcholine release at nerve endings of motor neurons. In most cases, the effect of the toxin is felt two days after injection and persists for three to six months, approximately. Today, it is considered one of the most versatile pharmaceutical products for treatment of disorders in different areas of medicine, despite its origin as a poison food and, subsequently a biological weapon.

The purpose of this monograph is to show if there is scientific evidence that supports the use of botulinum toxin as a therapeutic agent for temporomandibular disorders. A literature research was performed until April 2012 in the following databases: Pubmed and Cochrane. After reading 92 articles, 51 were selected with scientific relevance for the purpose of this work.

It was concluded that botulinum toxin has a promise effect in the treatment of temporomandibular disorders, where conservative procedures were insufficient to relieve pain. However, further studies are needed to better understand its action mechanism, possible side effects, and minimum dosage necessary to obtain satisfactory results as well as cost-effective relationship. The limitations found in the review reported in this monograph were: few randomized controlled studies, small sample sizes, short periods of follow-up and a lack of uniformity methodology used in the different studies.

**Key-words:** *Botulinum Toxin and Temporomandibular Disorders; Botulinum Toxin; Temporomandibular Disorders; Miofascial Pain; Temporomandibular Dislocation; Oromandibular Dystonia; Bruxism; Miofascial Pain and Botulinum Toxin; Bruxism and Botulinum Toxin; Temporomandibular Dislocation and Botulinum Toxin.*

## METODOLOGIA

Foi elaborada uma revisão da literatura, procurando evidência científica acerca do efeito da Toxina Botulínica no Tratamento de Desordens Temporomandibulares.

As bases de dados, primária e secundária, foram: Pubmed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) e Cochrane ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) respectivamente, com as seguintes palavras-chave: *Botulinum Toxin and Temporomandibular Disorders; Botulinum Toxin; Temporomandibular Disorders; Miofascial Pain; Temporomandibular Dislocation; Oromandibular dystonia; Bruxism; Miofascial Pain and Botulinum Toxin; Bruxism and Botulinum Toxin* e *Temporomandibular Dislocation and Botulinum Toxin*.

Encontraram-se 3879 artigos, dos quais foram seleccionados 92. Após a leitura dos respectivos abstracts, foram escolhidos 51, sendo distribuídos pelos diferentes temas.

Não foi aplicada nenhuma restrição em termos de evidência científica, nem a limites temporais. A pesquisa foi apenas restringida a artigos de língua portuguesa, inglesa e francesa.

A última pesquisa electrónica foi efectuada em Abril de 2012.

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO .....	1
I. TOXINA BOTULÍNICA .....	3
Estrutura da Toxina Botulínica .....	3
Mecanismo de acção.....	4
Duração do efeito da toxina botulínica.....	5
Propriedades imunológicas da TxB.....	6
Formas comerciais.....	7
Aplicações clínicas .....	8
II. DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES .....	9
Epidemiologia .....	10
Etiologia.....	10
Sinais e Sintomas .....	12
Diagnóstico .....	12
Tratamento .....	13
III. TOXINA BOTULÍNICA E DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES.....	15
Desordens de origem muscular .....	17
Desordens de origem articular .....	20
IV. Toxina Botulínica nos Factores Etiológicos de DTM.....	22
Hábitos Parafuncionais .....	22
Hipertrofia Masséter .....	25
Distonia Cranio-cervical.....	25
CONCLUSÃO.....	27
Limitações.....	29
BIBLIOGRAFIA .....	30
ANEXOS.....	34



## INTRODUÇÃO

Durante a Guerra Napoleónica, entre 1795 e 1813, ocorreu em Württemberg os primeiros casos, devidamente documentados, de intoxicação alimentar pela toxina botulínica (TxB), após o consumo de salsichas embaladas. Como resultado deste surto, Justinus Kerner publicou os primeiros trabalhos, que reportam a potencialidade terapêutica da TxB, devido à sua capacidade de reduzir ou bloquear a hiperactividade e hiperexcitabilidade do sistema motor e nervoso autónomo. (Chaddock *et al.*, 2006)

Em 1895, Emile van Ermergem investigou uma epidemia de botulismo em Ellezelles, na Bélgica, conduzindo à descoberta e isolamento da bactéria anaeróbia, Gram-positiva e esporalada- *Bacillus botulinus*, vindo a ser, anos mais tarde, denominada de *Clostridium botulinum*. (Ting *et al.*, 2004; Majid, 2010)

As toxinas, sintetizadas pelo *C. botulinum*, são complexos proteicos inactivos de elevado peso molecular (300 a 900 kDa), sendo constituídos por uma cadeia pesada e uma leve, unidas por pontes bissulfito, e proteínas acessórias. A TxB é activada quando é clivada, por proteases dos tecidos, numa cadeia pesada (100kDa) e numa cadeia leve catalítica (50kDa), sendo esta responsável pela inibição da libertação exocítica de acetilcolina e, consequentemente, diminuição da contração muscular. O mecanismo de acção engloba 3 etapas sucessivas: ligação ao terminal nervoso colinérgico, internalização/translocação e inibição cálcio-dependente da exocitose do neurotransmissor-acetilcolina. (Jankovic, 2004; Majid, 2010)

A TxB é considerada uma das toxinas bacterianas mais potentes. Contudo, quando utilizada em doses terapêuticas, não apresenta citotoxicidade e o seu efeito é revertido ao fim de 3 a 6 meses, com a recuperação da função nervosa. A prevalência de imunoresistência, dos pacientes tratados, é inferior a 5%, estando este factor dependente da dose e frequência das injeções administradas. (Keir, 2005; Majid, 2010)

Até ao momento foram identificados 8 serotipos, imunologicamente distintos, dos quais 7 são neurotoxinas (A, B, C1, D, E, F e G). Embora todas sejam responsáveis pelo bloqueio neuromuscular, o respectivo mecanismo de acção, proteínas acessórias e potencial terapêutico variam substancialmente. O serotipo mais estudado e utilizado na prática clínica é o tipo A, seguido pela neurotoxina B. (Keir, 2005; Colhado *et al.*, 2009; Sposito, 2009; Majid, 2010)

Em 1978, Alan Scott utilizou, pela primeira vez, a toxina botulínica A no tratamento do estrabismo, em seres humanos. Desde então, as suas aplicações

terapêuticas estenderam-se a diferentes campos da medicina, como um tratamento inovador com resultados surpreendentes. (Colhado *et al.*, 2009; Majid, 2010)

A disfunção temporomandibular (DTM) é considerada um subgrupo de desordens músculo-esqueléticas e reumatológicas, constituindo um termo colectivo para um conjunto de problemas clínicos que envolvem os músculos mastigadores, a articulação temporomandibular (ATM) e as estruturas associadas. Esta corresponde a uma das principais queixas de dor na região orofacial. (Dimitroulis, 1998; Scrivani *et al.*, 2008; Majid, 2010)

A etiologia da DTM tem sido alvo de muita discussão entre a comunidade científica, devido à discrepância dos resultados obtidos. No entanto, é unânime o seu carácter multifactorial, incluindo factores biomecânicos, neuromusculares, biopsicossociais e neurobiológicos. Estes são agrupados em: factores predisponentes, desencadeantes e perpetuantes. (Bonjardim *et al.*, 2005; Oral *et al.*, 2009)

Aproximadamente, 60-75% da população adulta apresenta, pelo menos, um sinal de disfunção da ATM, porém apenas 5% procuram tratamento. A primeira abordagem terapêutica deve ser reversível, recorrendo a uma terapia conservadora baseada em medidas comportamentais e de auto-conhecimento, fisioterapia, terapia oclusal e farmacológica (relaxantes musculares, analgésicos e anti-inflamatórios). Embora, na maioria dos casos, os tratamentos conservadores sejam, suficientemente eficazes, 20% destes pacientes necessitam de tratamentos mais invasivos, devido à persistência da sintomatologia associada. (Dimitroulis, 1998; Buescher, 2007)

Hoje em dia, vários autores têm-se dedicado ao estudo do efeito da toxina botulínica na região orofacial como alternativa minimamente invasiva, segura e eficaz no tratamento de desordens temporomandibulares. (Schwartz *et al.*, 2002)

## I. TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica, conhecida como uma das toxinas mais potentes, é produto da fermentação do *Clostridium botulinum* (*C. botulinum*), uma bactéria anaeróbia Gram-positiva esporalada, encontrada comumente nos solos e em ambientes marinhos, por todo o mundo, assim como no trato intestinal de alguns animais de pasto. Oito serotipos imunologicamente distintos têm sido identificados, dos quais sete são neurotoxinas (A, B, C1, D, E, F e G). Na natureza, as neurotoxinas botulínicas (BoNT), são sintetizadas como parte de um complexo molecular, variando em tamanho e composição. (Schantz *et al.*, 1992; Sposito, 2009; Majid, 2010)

Apesar de muitos autores, assumirem que o *C. botulinum* é o microorganismo responsável pela síntese da TxB, existem outras espécies, diferentes deste, mas bioquimicamente e geneticamente relacionadas, produtoras de neurotoxinas botulínicas, como o *Clostridium butyricum*, *Clostridium baratii* e *Clostridium argentine*. (Chaddock *et al.*, 2006; Sposito, 2009)

### **Estrutura da Toxina Botulínica**

Antes de mais, é importante salientar que a organização estrutural da toxina botulínica é resultado de milhões de anos de evolução, durante o qual a relação entre a estrutura e a função têm sido desenvolvidas, permitindo que esta seja considerada uma das mais potentes para o Homem. (Chaddock *et al.*, 2006)

O princípio activo da TxB é um complexo proteico, composto por uma neurotoxina de 150 kDa e proteínas acessórias, não tóxicas, unidas não covalentemente, com o intuito de estabilizar e proteger o componente farmacologicamente activo. Desta associação resulta uma molécula com peso molecular compreendido entre 300 e 900 kDa.

Em condições fisiológicas, o complexo proteico, cuja estabilidade depende de meio ácido, sofre dissociação e liberta a neurotoxina. Esta é composta por uma cadeia pesada (100 kDa) e uma cadeia leve (50 kDa), unidas por pontes bissulfito, cuja integridade é fundamental para a actividade biológica da mesma. (Keir, 2005; Colhado *et al.*, 2009; Sposito, 2009)

A cadeia leve apresenta actividade catalítica, funcionando como uma metaloproteinase zinco-dependente. Trabalhos bioquímicos engenhosos têm demonstrado que estas proteases, altamente específicas, clivam proteínas SNARE

(Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein-Receptor) envolvidas no processo de exocitose de vesículas para os terminais nervosos, inibindo a libertação de neurotransmissores para a fenda sináptica. (Sposito, 2004; Dressler *et al.*, 2005; Colhado *et al.*, 2009)

A cadeia pesada da TxB é dividida em duas porções- Hn e Hc, sendo essenciais para a ligação da neurotoxina aos receptores extracelulares e internalização da mesma para a célula nervosa, bem como a translocação da cadeia leve para o citosol. O Hn é um domínio de ligação, com estrutura helicoidal, envolvido no processo de fusão membranar e formação de canais iónicos selectivos transmembranários voltaico-dependentes. Enquanto o domínio Hc é fundamental para a ligação específica aos receptores neuronais existentes na superfície externa dos neurónios colinérgicos periféricos. (Sposito, 2009)

### **Mecanismo de acção**

A libertação de acetilcolina na fenda pré-sináptica é mediada por proteínas do complexo SNARE, que permitem a fusão da membrana da vesícula com a membrana do terminal sináptico. (Dressler *et al.*, 2005)

A TxB é uma protease responsável pela diminuição da contração muscular dose-dependente, pelo bloqueio da libertação de acetilcolina cálcio-dependente, nas terminações nervosas motoras alpha ( $\alpha$ ) e gamma ( $\gamma$ ) eferentes. Neste processo estão envolvidas três etapas sequenciais: (1) ligação aos receptores da membrana pré-sináptica da terminação nervosa colinérgica, (2) endocitose e translocação e (3) clivagem de proteínas essenciais para a exocitose do neurotransmissor- acetilcolina. (Sposito, 2009)

Inicialmente, ocorre a ligação irreversível da TxB aos receptores específicos da membrana pré-sináptica do terminal nervoso motor, por intermédio do domínio Hc da cadeia pesada, permitindo a endocitose da molécula. Após a sua internalização, proteases presentes na terminação nervosa são responsáveis pela clivagem da TxB em duas cadeias polipeptídicas, uma cadeia pesada e uma cadeia leve. Esta etapa é crucial para a activação da molécula, uma vez que possui baixa actividade, enquanto cadeia única de 150kDa. A percentagem de clivagem varia consoante o serotipo da toxina, da qual se destacam o tipo A e B por apresentarem uma percentagem aproximada de 90-95% e 70%, respectivamente. A acidificação do lúmen da vesícula endocítica, por bombas de prótons ATP-ase, conduz a uma alteração conformacional da toxina

permitindo a passagem da cadeia leve do interior da vesícula para o citosol, funcionando como uma metaloprotease zinco-dependente de elevada especificidade para o complexo proteico SNARE. O alvo proteico varia conforme o serotipo da TxB, cujas cadeias leves clivam uma ligação peptídica distinta, num ou em mais pontos das proteínas SNARE, de tal forma que nenhuma actua exactamente no mesmo local, sendo uma explicação plausível para as diferentes características de acção e eficácia entre serotipos. O tipo A e E clivam a SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein of 25 kDa), e o C age como protease na syntaxina. As TxB dos tipos B, D, F e G clivam especificamente a VAMP (Vesicle-Associated Membrane Protein), proteína localizada na vesícula sináptica. (Sposito, 2004; Dressler *et al.*, 2005; Colhado *et al.*, 2009; Sposito, 2009; Majid, 2010)

Alguns autores, após os primeiros anos do uso da toxina botulínica em condições motoras, observaram um benefício significativo sobre os sintomas dolorosos, que excediam os efeitos do relaxamento muscular, não correspondendo, necessariamente às regiões neuromusculares afectadas. Tal sugeriu que os efeitos sobre a dor eram independentes dos efeitos musculares e poderiam ter mecanismos de acção independentes. Através de modelos experimentais, tem sido observado que, após a endocitose da toxina na célula nervosa, esta é capaz de inibir a libertação de neuropeptídeos, como o glutamato, CGRP (péptido relacionado com o gene da calcitonina) e substância P, responsáveis pela neurotransmissão e sensibilização periférica e central da via da dor. Por outro lado, *in vivo* muitas células nervosas são desprovidas dos receptores membranares necessários para a endocitose da toxina, o que torna a acção inibitória dos nociceptores pouco eficiente. Desta forma, mais estudos são necessários com o intuito de uma melhor compreensão do possível efeito anti-inflamatório e analgésico da TxB. (Colhado *et al.*, 2009; Sposito, 2009)

### **Duração do efeito da toxina botulínica**

A toxina botulínica, após ser administrada no músculo estriado, inicia o seu efeito, normalmente entre o segundo e o quinto dia, seguido de uma a duas semanas de máxima acção. Com o decorrer do tempo, o seu efeito vai diminuindo gradualmente, cessando, na maioria dos casos, por volta do terceiro mês. (Munchau *et al.*, 2000; Colhado *et al.*, 2009; Sposito, 2009)

A reversibilidade do efeito da TxB pode ocorrer através de dois mecanismos. O primeiro corresponde à adaptação anatómica neural, com a formação de prolongamentos axonais e, conseqüentemente, reinervação e formação de novas

terminações nervosas. O segundo mecanismo consiste na regeneração de proteínas do complexo SNARE, cuja função é restabelecida entre 1 a 4 meses, após a injeção. A via metabólica da TxB ainda não está devidamente documentada, todavia pode ser explicada pela presença de proteases que degradam as suas cadeias polipeptídicas. (Colhado *et al.*, 2009)

A duração da acção pode variar entre pacientes, dependendo da dose utilizada, gravidade do quadro clínico, capacidade de regeneração neurológica, assim como da susceptibilidade individual. (Munchau *et al.*, 2000; Sposito, 2004)

### **Propriedades imunológicas da TxB**

A toxina botulínica, devido à sua capacidade de estimulação do sistema imunitário, é considerada uma molécula imunogénica. Apesar do mecanismo de imunoresistência não ser totalmente conhecido, alguns estudos sugerem que os linfócitos B ao reconhecerem epítopos, existentes na cadeia pesada, activam os linfócitos T e células de memória, conduzindo à libertação de citocinas e formação de anticorpos (Ac). Os anticorpos que bloqueiam a actividade biológica e induzem a falha terapêutica são denominados de neutralizantes, enquanto os formados contra as proteínas não tóxicas associadas à neurotoxina são classificados de não neutralizantes. (Jankovic, 2004; Colhado *et al.*, 2009, Truong *et al.*, 2009)

Segundo Sposito (2004), a imunoresistência à TxB é uma condição rara, correspondendo a cerca de 12 dos 7000 tratamentos efetuados, os quais receberam doses repetidas, de formulação inicial de 400U e/ou 100U, com intervalos de um mês, entre consultas. Nos seres humanos, não se encontram definidas as doses a partir das quais ocorre a formação de anticorpos. Porém, estima-se que tal ocorra com doses superiores a 200U, em intervalos menores ou iguais a um mês, e em injeções endovenosas acidentais. (Sposito, 2004)

A resistência imunitária é uma limitação do uso da TxB, como agente terapêutico, podendo ser evitada através da administração de doses reduzidas associadas a um maior intervalo entre aplicações, assim como uma correcta técnica de administração. (Jankovic, 2004)

### **Formas comerciais**

Actualmente, existem seis apresentações comerciais da TxB, das quais cinco são TxB-A (Botox®, Dysport®, Xeomim®, Prosigne e Purtox) e uma TxB-B (Myobloc®/Neurobloc®). (Majid, 2010)

O Botox® (Allergan Inc, USA) e o Dysport® (Ipsen Limited, UK) são duas apresentações clínicas, utilizadas, em larga escala, nos Estados Unidos e Reino Unido, respectivamente. A actividade biológica é medida em unidades de rato (MU), por vezes abreviado para unidades (U), correspondendo à quantidade de toxina necessária para matar 50% de uma população de ratos fêmeas Swiss-Webster. Através de estudos animais, estabeleceu-se que uma dose de Botox® corresponde a 2,5-5 doses de Dysport®. Contudo, esta estimativa, nos seres humanos, parece estar aumentada. Segundo Münchau *et al.* 2000, um estudo recente demonstrou que o Botox® é três vezes mais potente que o Dysport®. (Munchau *et al.*, 2000; Truong *et al.*, 2009; Majid, 2010)

Xeomim® (NT-201; Merz Pharmaceuticals GmbH, Germany) é um produto menos imunogénico que as outras formas comerciais disponíveis, sendo considerado uma alternativa terapêutica em pacientes que necessitem de doses elevadas, por períodos prolongados. Apesar dos estudos animais suportarem esta característica, ainda não existem estudos humanos confiáveis que comprovem a sua imunogenicidade.

Prosigne (Lanzhou Biological Products Institute, China), é uma apresentação comercial, comercializada apenas na China. Estudos preliminares têm sugerido uma acção terapêutica semelhante ao Botox®.

Purtox (Mentor Corp, Santa Barbara, CA, USA) é um produto recente, cujo mecanismo de acção ainda está a ser testado. (Majid, 2010)

A TxB-B encontra-se disponível no mercado como Myobloc® (Solstice Pharmaceuticals, South San Francisco), sendo comercializado como Neurobloc® (Elan Pharmaceuticals, Shannon, County Clare, Ireland). Em 2001, foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) para tratamento de distonia cervical e espasmo hemifacial, contudo não recebeu aprovação para tratamentos estéticos. Quando comparado com TxB-A, existe maior desconforto aquando das injeções e uma menor previsão do padrão de difusão. Por outro lado, em pacientes com imunoresistência à TxB-A, esta surge como possível alternativa terapêutica. (Majid, 2010)

### **Aplicações clínicas**

Há muitos anos que a toxina botulínica já é utilizada como agente terapêutico. Apesar de ter surgido como um veneno alimentar e, posteriormente, explorada como arma biológica, hoje em dia é considerada um dos produtos farmacêuticos mais versáteis no tratamento de desordens na área da oftalmologia, neurologia e dermatologia, sendo estendida a muitos outros campos como psiquiatria, ortopedia, pediatria, cirurgia plástica, gastroenterologia, urologia, entre outras. (Ting *et al.*, 2004; Jankovic, 2009)

#### **Oftalmologia**

Há mais de 25 anos, Dr.Scott e Edward Schantz utilizaram a TxB como agente terapêutico em seres humanos. Alan Scott, um oftalmologista, usou injeções da toxina no tratamento do estrabismo, com o intuito de reduzir a hiperactividade muscular como alternativa à cirurgia convencional. Para tal facto, foi de extrema importância o papel desempenhado por Edward Schantz, um bioquímico, que desenvolveu o processo de purificação da mesma, permitindo que esta fosse utilizada como fins terapêuticos. (Schantz *et al.*, 1992; Ting *et al.*, 2004; Chaddock *et al.*, 2006)

Hoje em dia, as indicações do seu uso em oftalmologia incluem blefarospasmo, estrabismo, assim como outras condições que envolvam hiperactividade muscular extraocular. (Ting *et al.*, 2004)

#### **Neurologia**

Neurologistas reconheceram que a injeção da toxina botulínica pode ser eficaz para o bloqueio neuroquímico da contracção muscular involuntária.

Em 1989, a FDA aprovou a utilização desta substância no tratamento de contracções musculares involuntárias, sendo actualmente utilizada no tratamento de torcicolos, distonias, espasticidade, tremores, desordens vocais, paralisia cerebral em crianças, desordens gastrointestinais, cefaleias e síndromes dolorosos. (Ting *et al.*, 2004)

Estudos clínicos randomizados, têm demonstrado a utilização eficaz da toxina botulínica como agente biológico no bloqueio neuromuscular, no tratamento de desordens neurológicas associadas a hiperactividade dos músculos esqueléticos. Embora tenha sido utilizada, primeiramente, no tratamento de distonias focais, a toxina tem demonstrado eficácia na diminuição de sintomas dolorosos na região da cabeça e pescoço, sugerindo o seu potencial no tratamento de desordens temporomandibulares,



tais como, bruxismo e clenching, distonias oromandibulares, dor miofascial, trismo, hiper mobilidade da ATM, hipertrofia do músculo masséter e temporal e cefaleias. (Schwartz *et al.*, 2002)

### Dermatologia

Em 1987, a oftalmologista Jean Carruthers observou que as linhas de expressão desapareciam após a injeção de TxB em pacientes com blefarospasmo. A Dr<sup>a</sup> Carruthers, após partilhar tais observações com o seu marido, especialista em dermatologia, desenvolveram um procedimento cosmético que revolucionou o mundo da estética. Em 1996, publicaram o primeiro artigo sobre o uso do “Botox” em tratamentos estéticos.

Actualmente, a TxB é usada em dermatologia como tratamento para eliminação de rugas, dilatação nasal, elevação de sobrancelhas, assimetria facial, aumento do lábio superior, bem como eliminação de covas na região mentoniana. Desde 1990, foi reportado a elevada eficácia na utilização desta substância no tratamento da hiperhidrose axilar, palmar e plantar. (Ting *et al.*, 2004)

A TxB tem sido utilizada como agente terapêutico em mais de um milhão de pacientes, em todo o mundo, e o seu uso clínico foi aprovado em 73 países. Contudo, muitos estudos continuam a ser desenvolvidos com o intuito de uma melhor compreensão sobre o seu mecanismo de acção, assim como outras possíveis aplicações clínicas. A sua utilização apresenta como vantagens, o acesso facilitado a músculos específicos, efeito sustentável e reversível e possível acção sobre os nociceptores. (Sposito, 2004; Ting *et al.*, 2004; Colhado *et al.*, 2009)

## **II. DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES**

Com o passar dos tempos, os distúrbios do Sistema Estomatognático (SE) têm sido identificados com uma terminologia variada. (Okeson *et al.*, 1996)

Em 1934, o otorrinolaringologista James Costen descreveu um conjunto de sinais e sintomas situados em redor dos ouvidos e da articulação temporomandibular (ATM), vindo a ser denominado de Síndrome de Costen. Os estudos realizados por este, foram fundamentais no estabelecimento da relação entre a doença ao nível da ATM, com uma condição dentária, relacionando os sinais e sintomas da perda de audição, cefaleias e trismo, com uma sobremordida vertical e perda de suporte dentário posterior.

O reconhecimento universal de tal facto, permitiu introduzir o tratamento desta condição na área da Medicina Dentária. (Okeson, 2000; Poveda *et al.*, 2007)

Posteriormente, surgiram outras terminologias sugerindo fatores etiológicos, como distúrbios oclusomandibulares e mioartropia da ATM, outros enfatizando os sintomas dolorosos, como Síndrome da dor-disfunção, Síndrome da dor-disfunção miofascial e Síndrome da dor-disfunção temporomandibular. Porém, como nem sempre os sintomas estão isolados à ATM, alguns autores acreditam que os termos, anteriormente, usados eram limitados, sendo necessário um termo mais vasto, como Desordens Craniomandibulares. Devido à extensa variedade de termos possíveis para uma mesma condição, a American Dental Association (ADA) adoptou o termo sugerido por Bell- Desordens Temporomandibulares, definido como um conjunto de condições clínicas que envolvem os músculos mastigadores, a ATM e estruturas associadas. As DTMs são uma subclassificação de desordens músculo-esqueléticas. (Okeson, 2000)

### **Epidemiologia**

Estudos epidemiológicos referem que, aproximadamente 75% da população apresenta pelo menos um sinal de disfunção (ruído articular, desvio na abertura, entre outros) e cerca de 33% apresenta sintomas de DTM, como dor facial e dor mandibular. (McNeill, 1997; Scrivani *et al.*, 2008)

Os valores de prevalência podem ser exagerados, comparativamente com o seu significado clínico, uma vez que alguns pacientes apresentam sinais e sintomas leves e transitórios, que não requerem tratamento. Apesar da elevada prevalência, estima-se que apenas 5 a 6% procurem intervenção médico-dentária. O ratio entre o sexo feminino e masculino, que procura cuidados médicos devido à sua condição, é de 4 para 1, sendo mais prevalente na faixa etária dos 20 aos 40 anos. (McNeill, 1997; Dimitroulis, 1998; Okeson, 2000; Bonjardim *et al.*, 2005)

### **Etiologia**

A etiologia das Desordens Temporomandibulares (DTM) é complexa e multifatorial, envolvendo causas psíquicas, tensão emocional, interferências oclusais, perda dentária e/ ou incorrecto alinhamento dentário, alterações funcionais na musculatura mastigatória e alterações intrínsecas e extrínsecas dos componentes estruturais da ATM. Estes factores etiológicos podem ser classificados em: factores predisponentes (afetam negativamente o SE), factores desencadeantes (responsáveis

pelo desenvolvimento da patologia) e factores perpetuantes (influenciam a progressão e cura das DTMs). (Okeson *et al.*, 1996; McNeill, 1997; Oral *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011)

A associação entre os factores oclusais e DTM tem sido, e continua a ser, alvo de muita discussão e controvérsia. Na literatura são muitos os estudos que apontam as maloclusões de Angle, mordida cruzada, interferências oclusais e ausência de dentes, como factores predisponentes ou perpetuantes. Contudo, não existem evidências suficientes que suportem tal facto. (Dimitroulis, 1998; Poveda *et al.*, 2007; Oral *et al.*, 2009)

Os hábitos parafuncionais, como o bruxismo e o apertamento dentário, têm sido sugeridos como factores desencadeantes e/ou perpetuantes, uma vez que, as sobrecargas repetitivas no SE podem conduzir a distúrbios funcionais. Porém, a relação causa-efeito não se encontra totalmente conhecida. (Buescher, 2007; Oral *et al.*, 2009)

O papel do trauma, como factor etiológico, é algo, igualmente, controverso. Sale e seus colaboradores (2007) defendem que 1, em cada 3 pessoas, vítimas de trauma flexão-extensão do pescoço, podem desenvolver sinais e sintomas tardios de disfunção, enquanto Kasch e seus colaboradores (2002) concluíram que o mesmo não é considerado um factor de risco. As diferentes formas de trauma, agudo ou crónico, ao nível da ATM podem induzir modificações biomecânicas, resultando num stress oxidativo, formação de radicais livres e, consequentemente, distúrbios funcionais e mudanças nas superfícies articulares. (Kasch *et al.*, 2002; Sale *et al.*, 2007; Scrivani *et al.*, 2008; Oral *et al.*, 2009)

Hoje em dia, a associação entre a depressão, o stress e sintomas de DTM são largamente conhecidos. Se por um lado os sintomas dolorosos, associados à disfunção, podem ser considerados factores causais ou intensificadores para desenvolvimento de depressão e doenças psíquicas, por outro, a ansiedade e os níveis aumentados de stress favorecem uma descarga de tensão sobre a musculatura mastigatória, contribuindo para o acréscimo na frequência e intensidade dos hábitos parafuncionais. (Oral *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011)

De Coster (2005), Kavuncu (2006) e respectivos colaboradores, através de ensaios clínicos, avaliaram a possível relação da hiperlaxidez ligamentar generalizada com o desenvolvimento de DTM, considerando que esta poderia ser vista como factor desencadeante. Porém, os resultados do estudo de Conti 2000 e seus colaboradores contrastam com os anteriores, demonstrando a inexistência de associação entre ambas as

condições. (Conti *et al.*, 2000; De Coster *et al.*, 2005; Kavuncu *et al.*, 2006; Poveda *et al.*, 2007)

### **Sinais e Sintomas**

Nas desordens temporomandibulares existem três sinais cardinais: dor orofacial, disfunção e ruídos articulares. A dor é considerada o sintoma com maior relevância, tanto para o paciente como para o clínico, sendo uma das principais razões pela qual procura ajuda médica, devido ao comprometimento psicológico e diminuição da qualidade de vida. (Dimitroulis, 1998, Poveda *et al.*, 2008)

A dor facial unilateral é a principal queixa referida pelos pacientes com DTM, podendo irradiar para a região periorbitária e temporal, ouvidos, ângulo da mandíbula e, frequentemente, para a zona posterior do pescoço. Caracteriza-se por dor moínha ou severa, contínua ou intermitente, agravada por determinadas alturas do dia ou com movimentos mandibulares. (Scrivani *et al.*, 2008)

A disfunção mandibular é resultante de uma diminuição da amplitude dos movimentos mandibulares, tanto pela solicitação excessiva dos tecidos musculares, como devido à perda de harmonia do complexo côndilo-disco. Esta limitação pode ser rígida ou não, sendo esta ultrapassada pela manobra de abertura bucal forçada. (Okeson, 2000)

Os ruídos articulares, são frequentemente descritos como estalido, estalo, baque, crepitações e, podem ser acompanhados de bloqueio mandibular aquando da abertura e/ou encerramento mandibular. Tendo em conta que existe um número, relativamente, elevado de indivíduos que apresentam ruídos articulares sem qualquer sintomatologia associada, esta condição é considerada relevante, apenas quando acompanhada de dor. (Dimitroulis, 1998; Okeson, 2000)

### **Diagnóstico**

Ao longo dos tempos, tem sido difícil o desenvolvimento de um sistema de classificação para as desordens temporomandibulares que seja válido e reprodutível. Apesar dos diversos sistemas desenvolvidos, os mais utilizados são: o Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TD) e os propostos por American Academy of Orofacial Pain (AAOP).

Em 1995, a AAOP publicou um sistema de classificação que distinguia as desordens temporomandibulares em duas categorias, consoante a sua origem anatómica:

desordens musculares e desordens articulares, incluindo todas as estruturas articulares envolvidas. (Buescher, 2007)

Samuel Dworkin e Linda LeResche propuseram o sistema RDC/TD, baseado na classificação proposta por Edmond Truelove *et al.*, conhecido como Clinical Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. Este sistema compreende dois eixos de classificação. O primeiro consiste em aspectos clínicos das desordens, contemplando 3 categorias: alterações musculares, alterações discais e artralgia, artrite e artrose. O segundo eixo consiste em incapacidades relacionadas com a dor e condição psicológica do paciente. O sistema proposto apresenta uma contribuição significativa para a classificação de DTM, por considerar factores psicológicos no diagnóstico, sendo estes avaliados por intermédio de instrumentos fiáveis e reproduzíveis. (McNeill, 1997; Poveda *et al.*, 2007)

### **Tratamento**

A abordagem dos pacientes com desordens temporomandibulares deve ser multidisciplinar, podendo envolver as seguintes áreas: Medicina e Medicina Dentária, Fisioterapia, Psicologia e/ou Psiquiatria, entre outras. O modelo terapêutico é complexo, incluindo um programa de reeducação, aconselhamento, controlo comportamental, terapia oclusal e farmacológica, fisioterapia e, em casos particulares, procedimentos cirúrgicos. (Okeson *et al.*, 1996; Dimitroulis, 1998; McNeely *et al.*, 2006; Buescher, 2007)

O tratamento conservador, não invasivo e reversível continua a ser o meio mais eficaz de intervenção em, aproximadamente, 80% dos pacientes. Por outro lado, a terapia cirúrgica poderá ser recomendada em pacientes com desordens de origem articular, cuja sintomatologia dolorosa e restrição mandibular persiste, pelo menos três a seis meses, após intervenções não invasivas e com impacto negativo na vida quotidiana dos mesmos. (McNeill 1997; Dimitroulis, 1998; Scrivani *et al.*, 2008)

#### **Informação e Reeducação do paciente**

Esta etapa é considerada uma das mais importantes, consistindo na explicação de possíveis factores etiológicos e o curso natural da desordem. O paciente deve ser instruído para o repouso do SE, através da reeducação consciente da função mandibular; eliminar hábitos parafuncionais; evitar a ingestão de alimentos duros e que exijam uma mastigação demorada, como pastilhas elásticas; aplicar calor húmido nas zonas afetadas, de forma a promover o relaxamento muscular; realizar exercícios simples,

permitindo aumentar a amplitude dos movimentos para limites indolores e técnicas de relaxamento para diminuir os níveis elevados de stress. (Okeson *et al.*, 1996; McNeill, 1997; Scrivani *et al.*, 2008)

### Farmacologia

Nas desordens temporomandibulares a administração farmacológica não é um tratamento *per se*. Em contrapartida, apresenta elevada eficácia como adjuvante do programa terapêutico, por permitir um alívio da sintomatologia dolorosa e controlo comportamental. (Okeson *et al.*, 1996)

As famílias de fármacos indicadas em DTM são: analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares, ansiolíticos, antidepressivos, anestésicos locais, corticosteroides e toxina botulínica. A administração de ansiolíticos e antidepressivos devem ser em doses reduzidas, por períodos limitados e com *follow-up* frequentes, devido ao elevado risco de dependência associado. A injeção intra-articular com corticosteroides e anestésicos locais é recomendado em casos limitados de dor crónica severa, cuja terapia conservadora foi ineficaz. (Okeson *et al.*, 1996; McNeill, 1997; Dimitroulis, 1998; Buescher, 2007; Scrivani *et al.*, 2008)

Apesar, da inicial indicação da TxB para o tratamento de distonias focais, esta tem vindo a demonstrar eficácia no alívio de sintomas dolorosos na região da cabeça e do pescoço, sugerindo o seu uso no tratamento de desordens temporomandibulares. O grupo diverso de DTM, das quais existem evidências recentes do potencial terapêutico da TxB inclui: bruxismo e apertamento dentário, distonias oromandibulares, dor miofascial, trismos, hipermobilidade articular, hipertrofia do masséter e temporal e cefaleias. Tendo em conta que se trata de uma técnica dispendiosa, não constitui uma primeira opção terapêutica, sendo recomendada aos pacientes, cuja sintomatologia dolorosa persiste após tratamentos conservadores. (Schwartz *et al.*, 2002; Ernberg *et al.*, 2011)

Um dos problemas associados à farmacoterapia é o risco de sobredosagem e dependência, uma vez que os fármacos permitem um alívio na sintomatologia, por um curto período de tempo, e com o aumento da frequência dos ciclos dolorosos, são necessárias doses, sucessivamente maiores para obter o mesmo efeito. (Dimitroulis, 1998)

### Terapia oclusal

A terapia oclusal consiste na alteração do posicionamento mandibular ou no contacto oclusal padrão. Esta pode ser de dois tipos: reversível (aparelhos de

interposição) e irreversível (desgastes selectivos e tratamentos restauradores que alteram de forma permanente a relação oclusal). (Okeson, 2000)

Os aparelhos de interposição, nomeadamente os aparelhos miorelaxantes, são uma das modalidades terapêuticas mais utilizadas. Tem sido proposto que o uso destes aparelhos permitem uma melhoria nos sintomas dolorosos e consciencialização do paciente para os seus hábitos parafuncionais, alterando o *input* proprioceptivo e as áreas do sistema motor central que iniciam e regulam a função mastigatória. Segundo Macedo e seus colaboradores (2007) não existe evidência científica que sustente a utilização dos aparelhos miorelaxantes como tratamento eficaz no bruxismo nocturno. (Buescher, 2007; Macedo *et al.*, 2007; Scrivani *et al.*, 2008)

#### Terapia física

Muitos pacientes reportam melhorias da sua condição, após métodos de terapia física, dos quais se destacam as modalidades físicas e as técnicas manuais. Apesar das diversas modalidades existentes (termoterapia, ultrassons, laser, estimulação electrogalvânica, estimulação eléctrica transcutânea- TENS e acupuntura), todas elas tendem a uma melhoria dos sintomas dolorosos, aumento da amplitude de movimentos mandibulares e diminuição da tensão muscular. As técnicas manuais correspondem a um conjunto de procedimentos, realizados pelo fisioterapeuta e/ou paciente, encontrando-se divididos em três categorias: mobilização suave dos tecidos, condicionamento muscular (restrição nos movimentos, alongamento muscular passivo, alongamento muscular assistido, exercícios de resistência e de apertamento) e desvio articular. (Okeson, 2000)

#### Cirurgia

A cirurgia temporomandibular encontra-se indicada a um número reduzido de casos, correspondendo, aproximadamente, a 5% dos pacientes com DTMs. Os procedimentos cirúrgicos são variados, incluindo cirurgia fechada (artrocentese e artroscopia) e cirurgia aberta (artrotomia). (Dimitroulis, 1998)

### **III. TOXINA BOTULÍNICA E DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES**

Na literatura existem vários estudos randomizados que têm demonstrado a eficácia da TxB no tratamento de desordens do foro neurológico associadas a

hiperactividade muscular. Tendo em conta, o seu efeito no alívio de sintomas dolorosos na região da cabeça e do pescoço, surgiu a possibilidade da sua utilização em desordens temporomandibulares. O grupo diverso de DTM, envolvendo a musculatura orofacial, na qual existe evidência, embora ainda insuficiente, da potencialidade da TxB inclui: bruxismo e apertamento dentário, distonias oromandibulares, dor miofascial, trismo, hipermobilidade, hipertrofia do masséter e temporal e cefaleias. (Schwartz *et al.*, 2002)

Em 2000, num estudo realizado por Freund e seus colaboradores, 46 pacientes com Desordens Temporomandibulares, cujos sintomas persistiam durante 6 a 410 meses (duração média de 96 meses) foram tratados com toxina botulínica. Os pacientes apresentavam uma das três categorias de diagnóstico: (1) dor miofascial, (2) dor miofascial com desarranjo articular ou artralgia e (3) dor miofascial com desarranjo articular e artralgia. As injeções bilaterais com TxB-A (Botox®), no músculo temporal (25 MU) e masséter (50 MU) foram realizadas sob controlo electromiográfico. Os parâmetros avaliados nas consultas *follow-up*, durante 8 semanas, foram: dor e índice funcional, ambos medidos através da escala visual análoga (VAS), máxima contração voluntária, máxima abertura mandibular e tensão sentida na palpação dos músculos temporal, masséter, pterigoideu lateral, esternocleidomastoideu e ligamentos capsulares. Tendo em conta os resultados obtidos, concluíram que as injeções com TxB-A conduziram a uma melhoria dos sintomas dolorosos e funcionais, abertura bucal e tensão sentida à palpação. Apenas a máxima contração voluntária não apresentou diferenças significativas antes e pós-tratamento. (Freund *et al.*, 2000)

As principais queixas dos pacientes com desordens temporomandibulares são dor, assimetria e limitação nos movimentos mandibulares e ruídos articulares. A dor e desconforto estão, maioritariamente, localizadas na mandíbula, ATM e músculos mastigadores. Por vezes, podem existir sintomas associados, como dor de ouvidos, dor no pescoço, cefaleias, entre outros. (Scrivani *et al.*, 2008)

Os tratamentos conservadores, não invasivos são eficazes na maioria dos pacientes que sofrem de DTM, uma vez que estimulam a recuperação natural do sistema músculo-esquelético. No entanto, em casos mais severos a terapia conservadora não é suficiente, sendo necessário abordagens mais invasivas. A toxina botulínica surge como uma possível alternativa, minimamente invasiva e com resultados idênticos aos procedimentos cirúrgicos. (McNeill, 1997)



### **Desordens de origem muscular**

Nas DTM, a dor miofascial nos músculos mastigadores, é uma das condições mais frequentes. É caracterizada pela presença de pontos hipersensíveis, denominados de *trigger-points* (TrP) que, após palpação, originam dor referida, nomeadamente na região pré-auricular e pescoço, face e dentes, assim como cefaleias. Apesar da sua etiologia desconhecida, alguns autores identificam os factores psicológicos e hábitos parafuncionais, como possíveis factores de risco. (Ernberg *et al.*, 2011; Guarda-Nardini *et al.*, 2012)

A abordagem terapêutica deve incluir tratamentos minimamente invasivos e reversíveis, dos quais se destacam, o aconselhamento e controlo comportamental, farmacoterapia (anti-inflamatórios esteróides/ não esteróides, antidepressivos, relaxantes musculares, entre outros) fisioterapia, terapia oclusal e acupuntura. Alguns tratamentos propostos, como agulhamento seco, injeções com anestésicos locais ou solução salina, spray e estiramento, têm como objectivo a inactivação dos TrP. Os tratamentos conservadores permitem o alívio da sintomatologia dolorosa em 80% dos casos, contudo 20% dos pacientes, apresentam persistência dos sintomas dolorosos. Desta forma, são necessárias terapêuticas alternativas, do qual tem sofrido destaque a toxina botulínica. (Porta, 2000; von Lindern, 2001; Kamanli *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2011)

Nos últimos tempos têm surgido na literatura muitos estudos, abertos e randomizado- controlados, com o intuito de avaliar o possível efeito terapêutico da TxB no tratamento de dor miofascial. (Anexo 2)

Num ensaio clínico aberto, realizado por von Lindern (2001), 41 pacientes com dor miofascial associada a DTM foram submetidos a injeções de TxB-A (Dysport®) nos músculos mastigadores, após insucesso dos tratamentos conservadores. No *follow-up*, de 3 a 12 meses, 80% dos pacientes apresentaram melhorias na sintomatologia dolorosa, com redução da dor de 45% na VAS. Por outro lado, 17% da amostra necessitou de uma segunda injeção, devido à recorrência da dor, e um paciente referiu efeitos adversos reversíveis decorrentes da injeção intra-oral do músculo pterigoideu medial. Dois anos mais tarde, com a colaboração de Niederhagen e Bergé, através de um estudo cego randomizado placebo-controlado, voltou a confirmar o papel da TxB, como tratamento inovador em pacientes com dor miofascial. Neste, 60 pacientes receberam injeções com toxina botulínica A (Botox®), e 30 receberam injeções com solução salina. No grupo TxB, observou-se um alívio da dor de 90%, correspondendo a

uma redução média de 3,2 pontos na VAS, enquanto o grupo controlo apresentou uma melhoria de 0,4 pontos. Em semelhança ao ensaio anterior, apenas um paciente manifestou efeitos adversos pós-tratamento, apresentando dificuldade na deglutição por um período de 4 a 5 semanas. (von Lindern, 2001; von Lindern *et al.*, 2003)

Num estudo randomizado de centro único, realizado por Porta (2000), 40 pacientes com dor miofascial, foram submetidos a injeções com TxB e metilprednisolona (corticosteroide), seguido de um programa de fisioterapia. No primeiro *follow-up* (30 dias), melhoria de 3,9 pontos na VAS para grupo TxB e 3,7 para grupo metilprednisolona. Por outro lado, no segundo *follow-up* (60 dias) a diferença entre estes foi evidente, apresentando o grupo TxB e corticosteroide valores na escala visual análoga de 2,3 e 4,9, respectivamente. Os resultados obtidos demonstram a superioridade da TxB, em relação à metilprednisolona, no tratamento da dor miofascial, quando acompanhada de um programa de fisioterapia adequado. (Porta, 2000)

Em 2008, Kurtoglu e seus colaboradores, num estudo RCT, duplamente cego, avaliaram o efeito da toxina botulínica no tratamento da dor miofascial, em pacientes com ou sem deslocamento anterior do disco. Vinte e quatro pacientes, diagnosticados de acordo com RDC/TMD, cujos tratamentos conservadores foram insuficientes no alívio da sintomatologia, foram distribuídos em 2 grupos. O grupo experimental (n=12) foi submetido a injeções com TxB-A (Botox®, 10 MU) em 3 e 2 localizações no músculo masséter e temporal, respectivamente, enquanto o grupo controlo foi submetido a injeções com solução salina. O estado psicológico e alívio da dor, assim como a actividade eléctrica dos músculos injectados, foram os parâmetros avaliados antes, 14 e 28 dias após tratamento. No grupo experimental observou-se uma melhoria nos sintomas dolorosos e estado psicológico, bem como uma diminuição da actividade eléctrica no 14º dia. Apesar do aumento da actividade muscular após 28 dias, o alívio da sintomatologia dolorosa manteve-se. (Kurtoglu *et al.*, 2008)

Em contraste às publicações anteriores, Nixdorf (2002), Ernberg (2011) e respectivos colaboradores, através de estudos randomizado-controlados verificaram que não existem resultados que suportem a eficácia da TxB no tratamento da dor miofascial. (Nixdorf *et al.*, 2002; Ernberg *et al.*, 2011)

No estudo realizado por Nixdorf (2002) e seus colaboradores, cujos critérios de inclusão foram: (1) mulheres com idades compreendidas entre os 18 e 45 anos, com DTM ou sintomas dolorosos ao nível da ATM e (2) dor crónica (duração igual ou superior a 6 meses) nos músculos mastigadores, de intensidade moderada a severa

(maior ou igual a 50mm VAS). Porém, aquelas que se encontravam grávidas, em período de amamentação, a tomar antibióticos aminoglicosídeos, relaxantes musculares, desordens neurobiológicas e sanguíneas, assim como patologia articular de origem inflamatória foram excluídas. As 15 pacientes selecionadas, das quais apenas 10 concluíram o ensaio, foram divididas em 2 grupos: grupo experimental- TxB-A (Botox®) e grupo controlo – Solução salina. A dosagem administrada de TxB-A foi 25 e 50 MU para o músculo temporal e masséter, respectivamente, com o auxílio electromiográfico. Tendo em conta, os resultados obtidos verificaram que não existem diferenças significativas entre ambos os grupos, no que respeita à redução do desconforto e intensidade da dor. Contudo o grupo controlo apresentou uma melhoria na máxima abertura bucal, enquanto o grupo experimental apresentou uma diminuição da mesma. Uma das principais limitações apresentadas foi a dimensão reduzida da amostra, da qual um terço abandonou o estudo, e a possível heterogeneidade dos grupos de pacientes. (Nixdorf *et al.*, 2002)

Ernberg e seus colaboradores (2011), entre Setembro 2004 e Dezembro de 2009, recrutaram 21 pacientes, com idade superior a 18 anos, diagnosticados com dor miofascial, de acordo com RDC/TMD, com persistência da dor após tratamento conservador (duração mínima de 6 meses) e intensidade igual ou superior a 30mm na VAS (0-100mm), durante uma semana antes do exame clínico. Não foram incluídos na amostra indivíduos com desordens sistémicas do tecido conjuntivo, fibromialgia, dor neuropática e desordens neurológicas, dor de origem dentária, uso de relaxantes musculares e antibióticos aminoglicosídeos. Todos os pacientes receberam injeções com TxB-A (Botox®) e solução salina, com ordens de administração distintas, sendo examinados em sete ocasiões (visita 1- explicação do ensaio clínico, visita 2- primeira injeção, visita 3- *follow-up* após um mês, visita 4- *follow-up* após 3 meses, visita 5- segunda injeção, visita 6 e 7- *follow-up* após um e três meses, respectivamente). O músculo masséter foi puncionado em 3 locais standardizados, com um total de 50 U de toxina botulínica ou solução salina, cuja técnica de injeção estava associada a um electromiógrafo. No final do ensaio clínico não se observaram diferenças significativas, em termos de redução e intensidade da dor, função emocional e física e melhoria do estado saúde geral referida pelo paciente, após a administração das diferentes substâncias. (Ernberg *et al.*, 2011)

Num ensaio clínico prospectivo, duplamente cego, Kamanli e seus colaboradores (2005), recrutaram 29 pacientes, dos quais 23 eram do sexo feminino e 6

do sexo masculino, com o propósito de comparar a eficácia entre a injeção com lidocaína, com TxB e agulhamento seco, na eliminação de TrP em pacientes com dor miofascial. Os indivíduos foram distribuídos em 3 grupos: injeção com lidocaína- LIG (n= 10), injeção com toxina botulínica- TxB (n= 9) e agulhamento seco- DNG (n= 10). Os parâmetros avaliados foram: limiar de dor à pressão de TrP (PPT), escala de dor à pressão digital de TrP (PS- escala 0-3, na qual 0= sem dor e 3= dor severa) e avaliação da dor, fadiga e incapacidade de trabalho medido na VAS. O PPT e PS melhoraram, significativamente, nos 3 grupos. No grupo LIG, o PPT apresentou valores superiores ao agulhamento seco e o PS foi, relativamente, inferior ao grupo TxB e DNG. A dor, fadiga e incapacidade de trabalho diminuiu, de forma significativa, tanto no grupo LIG como TxB, não tendo sofrido uma alteração relevante no agulhamento seco. Tendo em conta, os resultados obtidos, os autores concluíram que a injeção com lidocaína é um procedimento mais prático e rápido. Quando comparada com a injeção com TxB esta é menos dispendiosa, sendo considerado um tratamento de primeira escolha na eliminação de TrP na dor miofascial. (Kamanli *et al.*, 2005)

Em 2012, Guarda-Nardini e seus colaboradores, através de um RCT compararam a eficácia, a curto prazo, entre a manipulação fascial e injeções de toxina botulínica no alívio da dor miofascial dos músculos mastigadores. Trinta pacientes, com o diagnóstico de dor miofascial, de acordo com o RCD/TM, foram incluídos no ensaio, e separados em grupo A- injeção de toxina botulínica de sessão única (Dysport®, máximo 150 MU/ local) e grupo B- manipulação fascial de sessões múltiplas. Os parâmetros avaliados, antes, após e 3 meses depois da conclusão do tratamento, foram: a dor máxima medida na VAS e amplitude de movimentos (mm), incluindo máxima abertura bucal, protrusão e lateralidades. Ambas as modalidades terapêuticas demonstraram eficácia no tratamento da MPS, com semelhante eficácia. A manipulação fascial apresentou eficácia superior no alívio da dor, enquanto a TxB superioridade na melhoria da amplitude de movimentos. Os resultados obtidos, estão em unanimidade com estudos encontrados na literatura, os quais apoiam os tratamentos conservadores, como opção terapêutica eficaz no tratamento da dor miofascial. (Guarda-Nardini *et al.*, 2012)

### **Desordens de origem articular**

O deslocamento da articulação temporomandibular é um fenómeno pouco frequente, contudo a natureza incapacitante e dolorosa, conduz à necessidade de

tratamento urgente. Apesar do deslocamento anterior ser o mais frequente, este pode ser posterior, medial, lateral ou superior, contudo estes estão, normalmente, associados a fracturas. (Bouso *et al.*, 2010; Silva *et al.*, 2011)

No deslocamento anterior, um ou ambos os côndilos mandibulares, são deslocados para diante da eminência articular. Quando existe uma recuperação espontânea do côndilo na fossa glenóide, este fenómeno é denominado de subluxação. Por outro lado, quando não é possível a reposição espontânea, estamos perante um caso de luxação. A sua etiologia não é totalmente conhecida, no entanto existem algumas teorias que suportam a hiperactividade muscular neurogénica, condições patológicas ósseas e desordens do tecido conjuntivo, das quais se destacam a hiperlaxidez ligamentar e Síndrome de Ehlers- Danlos, como possíveis causas. (Daelen *et al.*, 1997; Bouso *et al.*, 2010)

Tendo em conta a etiologia multifatorial, as possibilidades terapêuticas variam de abordagens conservadoras a invasivas. O tratamento conservador consiste na terapia oclusal, física, comportamental e farmacológica. Em alguns casos, estas medidas são pouco eficazes, recorrendo-se a procedimentos cirúrgicos com o intuito de aumentar ou diminuir a altura da eminência articular, de forma a impedir o deslocamento anterior ou permitir o reposicionamento espontâneo do côndilo. O potencial terapêutico da toxina botulínica oferece uma alternativa aos procedimentos cirúrgicos, por ser uma técnica minimamente invasiva, e por apresentar uma taxa de sucesso semelhante. (Ziegler *et al.*, 2003)

Entre Março de 1998 e Dezembro de 2001, 21 pacientes foram tratados com injeções bilaterais de toxina botulínica A (Dysport® 50 a 100U) no músculo pterigoideu lateral, tendo o tratamento sido repetido, no mínimo, em intervalos de 3 meses. A existência de 4 episódios de luxação, nos últimos 2 meses, ou 2 episódios, nas 4 semanas precedentes à primeira consulta, foram os critérios de inclusão no ensaio. A confirmação do diagnóstico foi baseado na anamnese, e achados clínicos como incapacidade de encerramento mandibular- *open-block*, palpação do desarranjo articular e tensão sentida ao nível da cápsula articular e músculos mastigatórios. Dos indivíduos seleccionados, apenas 4 não apresentavam nenhuma patologia do foro neurológico, sendo relevante a melhoria na qualidade de vida relatada por estes, após tratamento. Dezanove pacientes não apresentaram nenhum episódio de luxação 8 meses após o término do tratamento, enquanto 2 relataram a recorrência dos deslocamentos durante o mesmo. (Ziegler *et al.*, 2003)

Em 2004, Martínez-Pérez e seus colaboradores reportaram o uso da TXB-A (Botox®) no tratamento de 3 pacientes com história de luxação mandibular recorrente. Embora, todos os indivíduos tenham necessitado de injeções múltiplas no músculo pterigoideu lateral, sob controlo electromiográfico, o tratamento mostrou-se eficaz devido à eliminação ou diminuição da frequência de luxações. Apenas um paciente apresentou efeitos adversos após a primeira dose de toxina administrada, sendo estes revertidos ao fim de 2 semanas. (Martinez-Perez *et al.*, 2004)

Em semelhança ao estudo anterior, Fu e seus colaboradores (2010), avaliaram o efeito da TxB-A no tratamento de luxações recorrentes da ATM, administrando doses de 25 a 50 MU no músculo pterigoideu lateral em 5 pacientes, dos quais 4 sofriam de deslocamento recorrente bilateral e um unilateral. Dois dias após a injeção, apenas um paciente apresentou um episódio de luxação. No entanto, durante o período de *follow-up*, compreendido entre 3 meses a 2 anos, todos os pacientes relataram remissão dos episódios de luxação. (Fu *et al.*, 2010)

## **IV. Toxina Botulínica nos Factores Etiológicos de DTM**

### **Hábitos Parafuncionais**

De acordo com a Academia Internacional de Prostodontia (1999), o bruxismo pode ser definido como um hábito parafuncional involuntário rítmico ou espasmódico de “apertar” e “ranger” os dentes. Pode ser classificado em diurno ou noturno, agudo ou crónico e excêntrico ou cêntrico. Durante a actividade bruxómana, forças muito elevadas são aplicadas por períodos de tempo muito superiores àquelas sentidas durante as actividades funcionais. Os valores fisiológicos das forças exercidas nos dentes anteriores e posteriores são 250N e 350N, respectivamente. Por outro lado, durante as actividades parafuncionais as forças sentidas podem atingir três vezes mais os valores fisiológicos, tendo um efeito nefasto ao nível do SE, afectando tanto a dentição, como os músculos mastigadores e ATM. Sobre a musculatura mastigatória pode ocorrer um aumento na actividade e tónus, especialmente no músculo masséter, contracturas e espasmos musculares, propiciando um quadro de miosite. A sintomatologia miofascial é caracterizada por dor muscular regional e presença de pontos sensíveis localizados, que se evidenciam quando palpados. Em casos severos o músculo hipertrofiado pode causar contração facial, trismo e alterações oclusais, alteração do padrão de abertura e

encerramento mandibular, ocasionando problemas na mastigação e fala. O impacto do bruxismo na ATM é, essencialmente, secundário a mudanças que ocorrem na musculatura mastigatória. A dor e o desconforto são as principais queixas do paciente, além das dificuldades mastigatórias, travamento articular, falta de coordenação nos movimentos mandibulares, luxação, subluxação, crepitação, ruídos articulares uni ou bilaterais, alterações degenerativas na articulação e restrição dos movimentos mandibulares. (Pihut *et al.*, 2009)

As abordagens terapêuticas são diversificadas, englobando terapia oclusal, por intermédio de aparelhos miorelaxantes, terapia farmacológica com benzodiazepinas e relaxantes musculares, e terapia comportamental. Contudo, não existe na literatura, estudos que comprovem a total eficácia destas modalidades terapêuticas. Recentemente, tem sido proposto o uso de TxB como possível tratamento do bruxismo noturno. (Lee *et al.*, 2010)

Em 2000, Eng-king Tan e Joseph Jankovic, avaliaram o efeito da toxina botulínica no tratamento do bruxismo severo, recrutando 18 indivíduos, cujos critérios de inclusão foram: episódios de apertamento e “ranger” dentário, dificuldade na mastigação, deglutição e fala, desgaste dentário, insucesso de terapias médicas e dentárias no alívio da parafunção e dor ou hipertrofia do músculo masséter aquando da palpação durante o exame objetivo. Os pacientes, de idades compreendidas entre os 18 e 80 anos, experienciavam, em média, episódios bruxómanos há  $14,8 \pm 10,0$  anos. A toxina botulínica foi injetada nos músculos masséter, em dois ou três locais, totalizando 241 injeções em 123 tratamentos, sendo a dose média administrada de  $61,7 \pm 11,1$ U por localização no músculo. A média de duração do efeito da toxina foi de  $19,1 \pm 17,0$  semanas, e o máximo efeito foi de  $3,4 \pm 0,9$  medido numa escala de 0-4, em que 4 corresponde à cessação dos episódios bruxómanos. (Tan *et al.*, 2000)

Santamato e seus colaboradores (2010), reportaram um caso de sucesso no tratamento de uma paciente de 27 anos, bruxómana noturna, com limitação na abertura bucal, dificuldade na mastigação e dor na região do pescoço em repouso. Após avaliação clínica, foi tratada com injeções de toxina botulínica A (Xeomin), cujas doses foram 40 U para músculo masséter e 25 U para temporal, com o objectivo de diminuir os sinais de hiperactividade muscular registados electromiograficamente. Ao fim de três dias, a paciente referiu uma melhoria nos sintomas dolorosos, tendo a intensidade da dor no pescoço diminuído drasticamente, passando de 7 para 2 pontos na escala visual

análoga de dor (VAS 0-10). O alívio na sintomatologia permaneceu após 3 meses pós-tratamento. (Santamato *et al.*, 2010)

Num estudo randomizado controlado, duplamente cego, Lee e seus colaboradores (2010), avaliaram o efeito da toxina botulínica no tratamento do bruxismo noturno. Para tal, recrutaram 12 indivíduos (7 homens e 5 mulheres) com bruxismo noturno, dos quais seis foram administrados com toxina botulínica e os restantes com solução salina, sendo os resultados obtidos baseados nas respostas a questionários e actividade electromiográfica nocturna do músculo masséter e temporal gravada antes, 4, 8 e 12 semanas após tratamento. O grupo experimental foi submetido a 80 U de TxB-A (Dysport), administradas em 3 localizações no músculo masséter, enquanto o grupo controlo recebeu injeções com 0,8ml de solução salina. Os eventos bruxómanos no músculo masséter diminuíram, significativamente após as injeções com TxB-A, enquanto no músculo temporal não existiram diferenças entre os grupos, em nenhum período de observação. Os sintomas subjectivos, baseados nas respostas aos questionários, demonstraram o alívio na sintomatologia em ambos os grupos após tratamento. Desta forma, o estudo suporta o uso da toxina botulínica no tratamento eficaz do bruxismo noturno. (Lee *et al.*, 2010)

O intuito do trabalho desenvolvido por Pihut e seus colaboradores (2009), foi a avaliação da intensidade das forças oclusais, no decurso do tratamento de desordens do SE com toxina botulínica A. Após aprovação do Comité de Bioética, foram seleccionados 20 pacientes com desordens funcionais e dolorosas do SE, com idades compreendidas entre 24-42 anos, dos quais 4 eram homens e 16 mulheres, cujos sintomas eram: dor unilateral ou bilateral na ATM, sons articulares durante os movimentos mandibulares, dificuldade na mastigação, sensação de bloqueio e/ou tensão ao nível da articulação, restrição na abertura bucal, dor irradiada para região temporal ou outros locais da face. A medição das forças oclusais foi realizada na região anterior ao nível dos incisivos e posterior ao nível dos molares, através de um aparelho especialmente desenvolvido para a ocasião. Este apresentava 2 pratos, com 1,5cm de espessura, conectados por um parafuso, cuja porção terminal do prato superior continha um penetrador de 3mm de diâmetro, enquanto o inferior continha um depressor, que correspondia a um rolamento com chapas de alumínio descartáveis de 10mm de diâmetro. A fórmula utilizada para determinar a intensidade das forças oclusais foi a de Mayer. Após a injeção intramuscular de 21 U da toxina, em cada masséter, verificaram nas consultas de *follow-up* (10 dias e 20 semanas após a administração da toxina), uma



diminuição significativa na dor sentida e restrição da abertura bucal para valores fisiológicos (n=4) e melhoria na simetria do movimento mandibular (n=14). Contudo 2 pacientes identificaram persistência da dor à palpação, mas de intensidade inferior à descrita anteriormente e os sons articulares mantiveram-se em 3 indivíduos. Antes do tratamento, a intensidade média das forças oclusais nos incisivos foi 408,07N, enquanto após 10 dias e 20 semanas foram 173,75N e 271,92N, respectivamente. Os molares apresentaram uma média de 720N antes e uma diminuição de, aproximadamente, 300N após 20 semanas de tratamento. Desta forma, injeções de toxina botulínica intramusculares, podem conduzir a uma diminuição das forças oclusais na terapia de desordens temporomandibulares, podendo conduzir à cessação ou diminuição dos sintomas desencadeados por hábitos parafuncionais, como o bruxismo. (Pihut *et al.*, 2009)

### **Hipertrofia Masséter**

A hipertrofia do masséter é uma condição pouco frequente, caracterizada pelo aumento do volume muscular, uni ou bilateral, de etiologia desconhecida. Alguns autores sugerem o stress emocional, bruxismo crónico, hiperactividade massetérica e microtrauma como possíveis factores de risco. Os principais sinais e sintomas, para além da tumefacção localizada ao nível do ângulo da mandíbula, podem ser: limitação abertura bucal, desvios nos movimentos mandibulares, dor orofacial e sobrecarga sobre a ATM, predispondo para a ocorrência de DTMs.

O tratamento tradicional consiste na excisão parcial do músculo masséter, sob anestesia geral. Contudo existem algumas complicações associadas a este procedimento cirúrgico, nomeadamente, a formação de hematoma, a paralisia do nervo facial, risco de infecção, limitação abertura bucal e, possíveis sequelas da anestesia geral. Desta forma, a injeção com toxina botulínica surge como alternativa à cirurgia, sendo considerado um método minimamente invasivo com resultados satisfatórios. (Bas *et al.*, 2010)

### **Distonia Crânio-cervical**

A distonia crânio-cervical é definida como um grupo de desordens caracterizadas por contracções musculares involuntárias, movimentos repetitivos ou posturais anormais afectando a musculatura periocular, perioral e laríngea, assim como os músculos mastigadores e cervicais. Clinicamente, manifesta-se como blefarospasmo,

distonia laríngea, distonia cervical, distonia oromandibular ou uma combinação entre elas.

Apesar da pouca evidência científica existente, que relacione a distonia crânio-cervical com as desordens temporomandibulares, parece existir uma associação entre elas, devido à proximidade anatomofuncional entre o Sistema Estomatognático e região cervical. (Costa *et al.*, 2011)

A distonia oromandibular (OMD) é uma desordem neurológica, com envolvimento da musculatura mastigatória, caracterizada por um conjunto de movimentos mandibulares e linguais descontrolados, predispondo a ocorrência de disfagia, disartria, bruxismo, subluxação ou luxação da ATM. Esta desordem pode ser subdividida em: encerramento, abertura ou desvios mandibulares, lingual, faríngea ou uma combinação dos diferentes tipos. Na literatura, a maioria dos estudos que relacionam o efeito da TxB com distonia oromandibular são ensaios clínicos abertos, contudo são unânimes os resultados obtidos, reportando uma melhoria na sintomatologia, principalmente no subtipo de encerramento mandibular. (Bentsianov *et al.*, 2004)

*“My clinical findings after using Botox for more the 12 years is that it is very important for oromandibular disorders. In fact, it is the treatment of choice for these conditions. I have found it to be helpful in Migraine patients. In patients with muscle pain that is not resolved with traditional therapies I will on occasionally try Botox and it is often longer lasting then simple trigger point injections with local anesthesia for myofascial pain. I believe we are also learning that Botox may have a place in the managing of some neuropathic pain conditions. All of this is my opinion, not necessary data supported.”*

*Jeffrey Okeson, DMD*

## CONCLUSÃO

Nos últimos tempos, o uso da toxina botulínica evoluiu de arma biológica a potente “ferramenta” terapêutica, sendo utilizada nas mais variadas áreas da medicina. Hoje em dia, injeções com TxB têm sido utilizadas em mais do que 100 condições patológicas diferentes, das quais se destacam o blefarospasmo, estrabismo, distonias, bruxismo, desordens temporomandibulares, cefaleias, entre outras.

A toxina botulínica, produzida pelo *Clostridium botulinum*, é responsável por uma deservação transitória, cálcio-dependente, do músculo esquelético, devido à inibição da libertação de acetilcolina nas terminações nervosas dos neurónios motores  $\alpha$  e  $\gamma$ -eferentes. O seu efeito é sentido, na maioria dos casos, 2 dias após injeção e persiste por 3 a 6 meses, aproximadamente. As contra-indicações para a sua administração são: pacientes grávidas ou em período de amamentação, medicação com aminoglicosídeos, penicilinas, relaxantes musculares, bloqueadores dos canais cálcio, assim como desordens ao nível da placa neuromuscular, como *Miastenia gravis* e Síndrome de Eaton-Lambert.

Nas desordens temporomandibulares, a sua aplicação é recente, não sendo totalmente compreendida. Apesar da pouca evidência científica existente, esta tem sido utilizada no tratamento do bruxismo, distonia oromandibular, dor miofascial, hipermobilidade, hipertrofia do masséter e temporal. À excepção da distonia oromandibular, a TxB não constitui uma opção terapêutica de primeira escolha, mas sim um tratamento alternativo.

Na literatura existem resultados controversos, no que respeita o efeito da toxina botulínica no tratamento da dor miofascial. Alguns autores, como Lindern, Porta, Guarda-Nardini, Kurtoglu, Freund, dos quais 2 são estudos abertos e 5 RCT, sugerem a sua eficácia no alívio da sintomatologia dolorosa em pacientes, cuja resposta a terapias conservadoras foi insatisfatória. Em oposição aos ensaios clínicos anteriores, os resultados obtidos nos RCT realizados por Ernberg e Nixdorf, não sugerem relevância clínica do seu uso. Adicionalmente, num estudo comparativo desenvolvido por Kamanli *et al.*, verificaram que as injeções de lidocaína são as mais eficazes na eliminação de pontos gatilho, quando comparadas com as injeções de TxB e agulhamento seco. O mecanismo de acção da TxB no alívio da dor ainda é especulativo, não existindo evidência suficiente que permita a recomendação da mesma no tratamento da dor

miofascial. Contudo é evidente que as propriedades analgésicas da toxina são mais complexas do que o relaxamento muscular.

Embora, a luxação mandibular recorrente não seja considerada uma condição comum nas DTMs, a sua natureza incapacitante e dolorosa conduz à necessidade de tratamento urgente. É unânime, entre a comunidade científica, o efeito da TxB na eliminação ou diminuição dos eventos luxativos recorrentes, assim como uma alternativa a procedimentos cirúrgicos invasivos, com resultados semelhantes e de menor risco associado. Da bibliografia consultada, nenhum dos estudos foi randomizado, nem controlado, sendo na sua maioria casos clínicos e estudos abertos.

O tratamento do bruxismo é considerado um desafio tanto para os médicos dentistas, como para os cirurgiões maxilofaciais, psicólogos e neurologistas, devido ao seu efeito negativo na qualidade de vida dos indivíduos. Embora não seja uma DTM, este tem um impacto nefasto sobre o Sistema Estomatognático, podendo resultar em desgaste dentário, lesão periodontal, e dano muscular e/ou articular. A injeção da toxina botulínica nos músculos mastigadores, nomeadamente, no músculo masséter conduz a uma diminuição da hiperactividade muscular, e consequentemente, diminuição dos eventos bruxómanos. Se a duração do efeito da toxina for suficiente para conduzir à modificação do hábito parafuncional, uma ou mais injeções podem conduzir à cessação do bruxismo.

Similarmente, ao bruxismo a distonia oromandibular pode predispor para o desenvolvimento de DTM, como subluxação ou luxação da ATM. Hoje em dia, a toxina botulínica é a base do tratamento da maioria das distonias focais, sendo considerado o tratamento de primeira escolha na distonia oromandibular. No entanto, como o seu efeito persiste por 3 a 6 meses, são necessárias injeções múltiplas, podendo, alguns pacientes, desenvolver imunoresistência ao tratamento.

Em suma, é possível concluir o efeito promissor da toxina botulínica no tratamento de desordens temporomandibulares, quando a terapia conservadora é insuficiente para o alívio dos sintomas associados. Porém mais estudos são necessários, para melhor compreender o seu mecanismo de acção, possíveis efeitos adversos a longo prazo, dosagem mínima necessária para obtenção de resultados satisfatórios, assim como a relação custo-benefício.

### **Limitações**

As limitações encontradas na revisão literária efectuada foram: poucos estudos randomizados e controlados; amostra de dimensão insuficiente; poucos demonstram a duração completa do efeito da TxB devido ao curto período de *follow-up*; falta de uniformidade na metodologia dos estudos utilizados, tanto a nível de diagnóstico da DTM, como a utilização de diferentes formas comerciais da TxB com diferentes dosagens, técnicas de administração com ou sem EMG, diferentes intervalos entre consultas de controlo e subjectividade na forma de avaliação dos parâmetros no *follow-up*.

## BIBLIOGRAFIA

Bas B, Ozan B, Muglali M, Celebi N. Treatment of masseteric hypertrophy with botulinum toxin: a report of two cases. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2010;15(4):e649-52.

Bentsianov B, Francis A, Blitzer A. Botulinum Toxin Treatment of Temporomandibular Disorders, Masseteric Hypertrophy, and Cosmetic Masseter Reduction. *Operative Techniques in Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 2004;15(2):110-3.

Bonjardim LR, Gaviao MB, Pereira LJ, Castelo PM, Garcia RC. Signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescents. *Brazilian oral research*. 2005;19(2):93-8.

Bouso O, González G, Mommsen J, Grau V, Fernández J, Micas M. Neurogenic temporomandibular joint dislocation treated with botulinum toxin: report of 4 cases. *Oral Radiol Endod*. 2010;109:33-7.

Buescher JJ. Temporomandibular joint disorders. *American family physician*. 2007;76(10):1477-82.

Chaddock JA, Marks PM. Clostridial neurotoxins: structure-function led design of new therapeutics. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2006;63(5):540-51.

Colhado OC, Boeing M, Ortega LB. Botulinum toxin in pain treatment. *Revista brasileira de anestesiologia*. 2009;59(3):366-81.

Conti PC, Miranda JE, Araujo CR. Relationship between systemic joint laxity, TMJ hypertranslation, and intra-articular disorders. *Cranio : the journal of craniomandibular practice*. 2000;18(3):192-7.

Costa AL, Campos LS, Franca MC, Jr., D'Abreu A. Temporomandibular disorders in patients with craniocervical dystonia. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2011;69(6):896-9.

Daelen B, Thorwirth V, Koch A. Treatment of recurrent dislocation of the temporomandibular joint with type A botulinum toxin. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1997;26(6):458-60.

De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2005;34(5):298-307.

Dimitroulis G. Temporomandibular disorders: a clinical update. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;317(7152):190-4.

Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2005;63(1):180-5.

Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain*. 2011;152(9):1988-96.

Freund B, Schwartz M, Symington JM. Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2000;38(5):466-71.

Fu KY, Chen HM, Sun ZP, Zhang ZK, Ma XC. Long-term efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of habitual dislocation of the temporomandibular joint. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2010;48(4):281-4.

Guarda-Nardini L, Stecco A, Stecco C, Masiero S, Manfredini D. Myofascial Pain of Jaw Muscles: Comparison of Short-Term Effectiveness of Botulinum Toxin Injections and Fascial Manipulation Technique. *The Journal of Craniomandibular Practice*. 2012;30(2):1-8.

Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(7):951-7.

Jankovic J. Disease-oriented approach to botulinum toxin use. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*. 2009;54(5):614-23.

Kamanli A, Kaya A, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Zengin FO, Bayik Y. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheumatology international*. 2005;25(8):604-11.

Kasch H, Hjorth T, Svensson P, Nyhuus L, Jensen TS. Temporomandibular disorders after whiplash injury: a controlled, prospective study. *Journal of orofacial pain*. 2002;16(2):118-28.

Kavuncu V, Sahin S, Kamanli A, Karan A, Aksoy C. The role of systemic hypermobility and condylar hypermobility in temporomandibular joint dysfunction syndrome. *Rheumatology international*. 2006;26(3):257-60.

Keir J. Botulinum toxin-physiology and applications in head and neck disorders. *Head & neck*. 2005;27(6):525-35.

Kurtoglu C, Gur OH, Kurkcu M, Sertdemir Y, Guler-Uysal F, Uysal H. Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2008;66(8):1644-51.

Lee SJ, McCall WD, Jr., Kim YK, Chung SC, Chung JW. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2010;89(1):16-23.

Majid OW. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010;39(3):197-207.

Martinez-Perez D, Garcia Ruiz-Espiga P. Recurrent temporomandibular joint dislocation treated with botulinum toxin: report of 3 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2004;62(2):244-6.

McNeely ML, Armijo Olivo S, Magee DJ. A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. *Physical therapy*. 2006;86(5):710-25.

Munchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7228):161-5.

Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain*. 2002;99(3):465-73.

Okeson JP, de Kanter RJ. Temporomandibular disorders in the medical practice. *The Journal of family practice*. 1996;43(4):347-56.

Okeson J. Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2000

Oral K, Bal Kucuk B, Ebeoglu B, Dincer S. Etiology of temporomandibular disorder pain. *Agri : Agri (Algoloji) Dernegi'nin Yayin organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*. 2009;21(3):89-94.

Pihut M, Wisniewska G, Majewski P, Gronkiewicz K, Majewski S. Measurement of occlusal forces in the therapy of functional disorders with the use of botulinum toxin type A. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2009;60 Suppl 8:113-6.

Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain*. 2000;85(1-2):101-5.

Poveda Roda R, Bagan JV, Diaz Fernandez JM, Hernandez Bazan S, Jimenez Soriano Y. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: classification, epidemiology and risk factors. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2007;12(4):E292-8.

Poveda Roda R, Fernández J, Bazán S, Soriano Y, Margaix M, Sarrión G. A review of temporomandibular joint disease (TMJD). Part II: clinical and radiological semiology. Morbidity processes. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2008;13(2):102-9.

Sale H, Isberg A. Delayed temporomandibular joint pain and dysfunction induced by whiplash trauma: a controlled prospective study. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2007;138(8):1084-91.

Santamato A, Panza F, Di Venere D, Solfrizzi V, Frisardi V, Ranieri M, et al. Effectiveness of botulinum toxin type A treatment of neck pain related to nocturnal bruxism: a case report. *Journal of chiropractic medicine*. 2010;9(3):132-7.



Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiological reviews*. 1992;56(1):80-99.

Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *The Clinical journal of pain*. 2002;18(6 Suppl):S198-203.

Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *The New England journal of medicine*. 2008;359(25):2693-705.

Silva W, Silva F, Ribeiro C, Silva L, Oliveira M. Prevalência de sinais e sintomas de disfunções temporomandibulares (DTM) em adultos tratados no CETASE: estudo piloto transversal. *Rev Port de Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*. 2011;52(4):200-4.

Sposito M. Toxina botulínica tipo A- propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiatr*. 2004(1):7-44.

Sposito M. Toxina botulínica do tipo A: mecanismo de acção. *Acta Fisiatr*. 2009;16(1):25-37.

Tan EK, Jankovic J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *Journal of the American Dental Association* (1939). 2000;131(2):211-6.

Ting PT, Freiman A. The story of *Clostridium botulinum*: from food poisoning to Botox. *Clinical medicine* (London, England). 2004;4(3):258-61.

Truong D, Dressler D, Hallett M. *Manual of Botulinum Toxin Therapy*. 1th. ed. New York 2009.

von Lindern JJ. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporo-mandibular dysfunction. *Acta neurologica Belgica*. 2001;101(1):39-41.

von Lindern JJ, Niederhagen B, Berge S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2003;61(7):774-8.

Zhang T, Adatia A, Zarin W, Moitri M, Vijenthira A, Chu R, et al. The efficacy of botulinum toxin type A in managing chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta analysis. *Inflammopharmacology*. 2011;19(1):21-34.

Ziegler CM, Haag C, Muhling J. Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with intramuscular botulinum toxin injection. *Clinical oral investigations*. 2003;7(1):52-5.

## **ANEXOS**

**Anexo 1:** Desordens Temporomandibulares e Toxina Botulínica

**Anexo 2:** Desordens Musculares e Toxina Botulínica

**Anexo 3:** Desordens Articulares e Toxina Botulínica

**Anexo 4:** Bruxismo e Toxina Botulínica

## Anexo 1: Desordens Temporomandibulares e Toxina Botulínica

	Estudo	Amostra	Patologia	Dose administrada	Metodologia	Resultados	Conclusão
Freund <i>et al.</i> , 1999	Aberto	n= 15	Dor miofascial; dor miofascial com desarranjo interno articular ou artralgia; dor miofascial com desarranjo interno articular e artralgia	50 MU (Masséter-EMG) 25 MU (Temporal-EMG) Botox®	PA: VAS <sub>0</sub> ; Índ. disfunção <sub>0</sub> ; abertura bucal <sub>0</sub> ; mordida da força <sub>0</sub> ; tensão à palpação <sub>0</sub> . Follow-up: 2, 4, 6, 8 sem. após inj.	<b>Antes inj.</b> VAS=7,3; ind. disfunção=5,5; abertura bucal=2,7; mordida força=1,7; tensão muscular=1,7. <b>1º follow-up</b> VAS=5,5; ind. disfunção=4,1; abertura bucal=3,3; mordida força=1,4; tensão palpação=7,5. <b>2º follow-up</b> VAS=5,3; ind. disfunção=4,1; abertura bucal=3,3; mordida força=1,3; tensão palpação=5,4. <b>3º follow-up</b> VAS=4,1; ind. disfunção=3,8; abertura bucal=3,4; mordida força=1,7; tensão palpação=5,6. <b>4º follow-up</b> VAS=4; ind. disfunção=3,1; abertura bucal=3,4; mordida força=1,8; tensão palpação=7,6. S/ef. adversos	TxB melhora significativamente dor, função, abertura bucal e tensão palpação. S/ diferenças significativas na mordida forçada.
Freund <i>et al.</i> , 2000	Aberto	n= 50	Dor miofascial; dor miofascial com desarranjo interno articular ou artralgia; dor miofascial com desarranjo interno articular e artralgia	50 MU (EMG/Masséter) 25 MU (EMG/Temporal) Botox®	PA: VAS <sub>0</sub> ; Índ. disfunção <sub>0</sub> ; abertura bucal <sub>0</sub> ; mordida da força <sub>0</sub> ; tensão à palpação <sub>0</sub> . Follow-up: 2, 4, 6, 8 sem. após inj.	<b>Antes inj.</b> VAS=8; ind. disfunção=5,3; abertura bucal=29,5; mordida força=1,2; tensão palpação=15,5. <b>1º follow-up</b> VAS=6; ind. disfunção=4,4; abertura bucal=33,5; mordida força=9; tensão palpação=8. <b>2º follow-up</b> VAS=5; ind. disfunção=4,1; abertura bucal=33; mordida força=1,1; tensão palpação=6. <b>3º follow-up</b> VAS=5; ind. disfunção=4,1; abertura bucal=33; mordida força=1,1; tensão palpação=4,5. <b>4º follow-up</b> VAS=5; ind. disfunção=3,9; abertura bucal=34,5; mordida força=1,4; tensão palpação=6. n=4 desistiram do ensaio S/ ef. adversos	A TxB alivia significativamente sinais e sint. DTM, além do simples relaxamento muscular.
Denglehen <i>et al.</i> , 2012	Aberto	n= 26	DTM	100 MU (60 MU/ masséter; 20 MU/ temporal) Botox®	PA: VAS <sub>0</sub> ; abertura mandibular <sub>0</sub> . Follow-up 1 e 3 m. após inj.	70% alívio da rigidez muscular; n=2 ef. adversos. Reversibilidade do ef. após 1 a 3 m.;	TxB diminui significativamente a dor e melhora a amplitude de movimentos. Duração do ef. 3 m. após inj.

**Tabela 1:** Efeito da injeção da toxina botulínica no tratamento de desordens temporomandibulares. Os resultados obtidos correspondem a valores médios. (1) VAS (Visual Analogue Scale): quantificar a dor de 0 a 10 (0= sem dor e 10= dor severa) ou traçar numa linha, com 100mm, a zona correspondente à dor (0= sem dor e 100= dor severa). (2) Índ. disfunção: avaliação funcional subjetiva com a VAS durante mastigação, deglutição, exercício, mastigação comida dura e mole, sorrir, lavar a cara e dentes e fala. Média dos valores obtidos, em que 0=sem limitação e 10=limitação extrema. (3) Abertura bucal (mm): máxima distância entre os bordos incisais do incisivo central superior e inferior, sem dor. (4) Mordida forçada (lb): medição com dispositivo interposto entre dentes anteriores, pedindo ao paciente para ocluir com o máximo de força possível (4,45N=1lb). força exercida durante a mordedura de um dispositivo ao nível dos dentes anteriores. (5) Tensão à palpação: soma dos valores obtidos, numa escala de 0-3 (0= sem desconforto e 3= desconforto severo), após palpação dos músculos temporal, masséter, pterigoideu lateral, esternocleidomastoideu e cápsula da ATM bilateral. Abreviaturas e Siglas: EMG= eletromiografia; MU= mouse units; PA= parâmetros avaliados; Ind= índice; inj.=injeção; sem.= semana; m.= mês.; TxB= toxina botulínica. DTM= desordens temporomandibulares; s/= sem; sint.= sintomas; ef.= efeitos

## Anexo 2: Desordens Musculares e Toxina Botulínica

Estudo	Patologia	Amostra	Dose administrada	Metodologia	Resultados	Conclusão
Porta, 2000	MPS	n=40 (n=20 TxB; n=20 metilprednisolona)	150-80 MU/músculo	Após inj. alongamento passivo (4-5x/dia, 10-15min.) 30 dias; depois alongamento activo (2-3x/dia, 5-10 min.) 30 dias. PA: VAS <sup>(1)</sup> Follow-up 30 e 60 dias após inj.	<b>1º follow-up:</b> grupo TxB melhoria sint. $\mu=3,9\pm0,2$ VAS; grupo metilprednisolona melhoria sint. $\mu=3,5\pm0,9$ VAS. <b>2º follow-up:</b> grupo TxB $\mu=5,5\pm0,3$ VAS; grupo metilprednisolona $\mu=2,5\pm0,7$ VAS. n=19 dor após 3-4 dias alongamento passivo, com alívio após 5-8 dias.	Os resultados sugerem eficácia superior da TxB em relação à metilprednisolona em pacientes com MPS, comb. com fisioterapia.
Lindern <i>et al.</i> , 2001	Hiperactividade muscular, hábitos parafuncionais; desordens de hipermobidade	n=41	200 MU/músculo Dysport®	PA: dor <sup>(2)</sup> ; avaliação clínica. n=8 (EMG- Pterig. lat. e med., digástrico); n=33 (masséter, temporal, platisma). Follow-up entre 3 a 12 m. ( $\mu=6,7\pm2,7$ m.)	N=29 (1 inj.); n=12 ( $\geq 2$ inj.) 80% melhoria sint.; n=13 (31,7%) cessação total sint.; n=20 (48,78%) melhoria por 3 m.; n=7 (17%) recorrência sint. após ef. TxB; n=1 (2,44%) ef. adv. Melhoria $\mu$ de 6,4 até 3,5 pontos VAS.	TxB tto. eficaz e inovador na miofascial por hiperatividade muscular. Atenção possíveis ef. adv. TxB.
Nixdorf <i>et al.</i> , 2002	DTM (RDC/TMD)	N=15 (Grupo TxB, Grupo placebo- Sol.salina, cruzamento ensaio 16 sem. após último follow-up)	25 MU/Temporal 50 MU/Masséter Botox®	PA: máx. abertura <sup>(2)</sup> (resposta positiva: +6mm); dor <sup>(3)</sup> (resposta positiva: +20mm VAS); tensão palpação (sim/ não- 12 locais). Follow-up 8, 16 e 24 sem. após inj.	n=5 (n=2 placebo; n=3 TxB) abandonaram o ensaio; VAS: s/ diferenças significativas entre grupo TxB e placebo; n=4 (TxB)> 20 VAS; n=5 (TxB) sem ef. clínico significativo; n=1 (TxB) piorou. Máx. abertura bucal s/ dor: grupo placebo melhoria de 10mm e TxB 0mm. S/ diferenças significativas n° de pontos de tensão antes e depois tto. n=4 (n=3 TxB, n=1 Placebo) ef. adversos. n=10 dor após 1ª inj., com tensão 2 dias a 8 sem. n=4 aumento de dor após 2ª inj.	Os resultados não suportam o uso da TxB no tratamento da dor muscular moderada a severa.
Freund <i>et al.</i> , 2003	DTM; história de apertamento dentário ou bruxismo	n=35	50 MU/masséter 25 MU/temporal EMG Botox®	PA: dor <sup>(4)</sup> ; abertura bucal <sup>(2)</sup> ; mordida forçada <sup>(3)</sup> . Follow-up 4 consultas (T2, T4, T6 e T8).	T0- VAS= 7,4 $\pm$ 1,8; mordida forçada= 13,5 $\pm$ 9,8 T2: VAS= 5,2 $\pm$ 2,6; mordida forçada= 9,7 $\pm$ 8,5 T4: VAS= 4,8 $\pm$ 2,2; mordida forçada= 10,1 $\pm$ 6,0 T6: VAS= 4,1 $\pm$ 2,5; mordida forçada= 10,9 $\pm$ 6,3 T8: VAS= 3,7 $\pm$ 2,3; mordida forçada= 14,3 $\pm$ 8,4. n=4 ef. adv. (n=3 dor de cabeça moderada bilateral, n=1 contusões ligeiras na região temporal dta)	Possível ef. analgésico da TxB, independente do relaxamento muscular.

## Anexo 2: Distúrbios Musculares e Toxina Botulínica

Lindern et al., 2003	RCT	Hiperatividade muscular; hábi- tos parafuncio- nais; distúrbios de hiperabili- dade	n= 90 (n=60 TxB; n=30 placebo- Sol. Salina)	35 MU/ músculo (masséter; tempo- ral, pterig. med.)	PA: dor <sup>0</sup> ; avaliação clínica. Follow-up 1 a 3 m. (μ=6,7±2,7 m.)	Grupo TxB: n= 55 (91%) melhoria sint., de 3,2 pontos VAS. Grupo placebo: melhoria de 0,4 pontos VAS. n= 1 (grupo TxB) ef. adv.	TxB tto eficaz e inovador em pacientes com dor miofascial por hiperatividade muscular.
Kamanli et al., 2005	Aberto duplamente cego	TrP	N= 29 (n=10 LIG; n=10 DNG; n=9 TxB)	10-20 MU/ TrP	PA: PPT <sup>0</sup> ; PS <sup>0</sup> ; sint. subjectivas <sup>0</sup> ; dor, fadiga, incapacidade trabalho; NHP <sup>0</sup> ; relação dor-depressão e ansiedade (Hamilton anxiety and depression inventory)	<b>Grupo LIG T0:</b> PPT=3,2±0,42; PS=2,41±0,61; VAS dor=6,9±1,43; VAS fadiga=5,01±2,16; VAS traba- lho=5,14±2,48; NHP=18,50±6,59; TL: PPT= 4,36±0,83; PS=1,22±0,79; VAS dor= 1,95±1,67; VAS fadiga= 1,99±2,01; VAS trabalho= 2,04±2,46; NHP=6,40±4,83. <b>Grupo DNG T0:</b> PPT= 3,08±0,44; PS= 2,67±0,54; VAS dor= 7,03±2,68; VAS fadiga= 5,75±2,30; VAS trabalho= 6,80±2,63; NHP= 16,2±6,91. TL: PPT= 3,79±0,78; PS= 2,15±0,62; VAS dor= 5,12±2,94; VAS fadiga= 6,56±2,64; VAS trabalho= 5,09±3,08, NHP= 14,2±7,0. <b>Grupo TxB T0:</b> PPT=3,21±0,57; PS= 2,82±0,39; VAS dor= 6,09±1,95; VAS fadiga= 5,65±2,86; VAS trabalho= 5,54± 2,28; NHP= 16,55±6,12. TL: PPT= 3,97±0,78; PS= 2,04±0,78; VAS dor= 2,68±1,04; VAS fadiga= 3,54±2,30; VAS trabalho= 2,58±2,37; NHP= 10,11±5,13.	LIG é mais prático e rápido, e menos dispendioso que TxB. LIG tto de 1ª escolha da MPS, após insucesso tto conservadores. TxB usado em pacientes resistentes aos tra- tamentos conven- cionais (como LIG).
Emberg et al., 2011	RCT cruza- do	DTM (RDC/TMD)	n=21 (1ª consulta: n=12- TxB; n= 9 Sol. sali- na. 5ª consulta: n=9 TxB; n=12 Sol. salina)	50 MU/masséter (EMG) Botox®	PA: dor <sup>0</sup> ; SCL-90R; função física; melhoria geral; avaliação clínica; dor à palpação <sup>0</sup> ; ef. adv. Follow-up 1 e 3 m. Intervalo entre follow- up e 2ª inj. de 1 m.	<b>1º follow-up</b> Grupo TxB: melhoria de 35 pontos VAS; abertura bucal= 44,3; dor à palpação= 13. Grupo Sol. salina: melhoria de 27 pontos VAS; abertura bucal=44,3; dor à palpação=11. <b>2º follow-up</b> Grupo TxB: melhoria de 34 pontos VAS; abertura bucal=44,3, dor à palpação=12. Grupo Sol. salina: melhoria de 24 pontos VAS; abertura bucal=44,2; dor à palpação=12. n=1 desistiu ensaio após 2ª inj. (1ª inj. TxB e 2ª Sol. salina) <b>Ef. adv:</b> n=7 TxB e n=9 sol. salina cefa- leias; n= 2 TxB e n= 4 sol. salina fadiga; n= 3 TxB e n=1 sol. salina dor mandibular, n=2 TxB e n=1 sint. semelhantes influenza; n=1 TxB sensação boca seca; ef. reversíveis 1 m.	Não suportam a relevância do uso clínico de TxB no tto dor miofascial crônica.

## Anexo 2: Desordens Musculares e Toxina Botulínica

Guarda-Nardini et al., 2012	RCT	Dor miofascial (RDC/TMD)	n=30 (Grupo A- TxB; Grupo B- Manip. fascial)	150 MU/ músculo (masséter e tem- poral) Dysport®	Manip.fascial: 3x ses- são 50 min./sem., por 2-4 sem. PA: dor <sub>0</sub> ; amplitude de mov. mand. (lateralidades, protru- são e abertura bucal <sub>2</sub> ). Follow-up 3 m. após inj.	<b>Antes inj.</b> Grupo A: VAS =7,3; abertura bucal=48,7; laterotrusão dta=6,9; latero- trusão esq.=7,3; protrusão= 5,8. Grupo B- VAS=6,0; abertura bucal=52,0; laterotru- são dta= 10,1; laterotrusão esq.= 9,5; protrusão= 6,9mm. <b>Follow-up:</b> Grupo A: VAS=4,8; abertura bucal=51,4; laterotrusão dta= 8,7; latero- trusão esq.=8,7; protrusão=7,0. Grupo B: VAS=2,5; abertura bucal=52,4; laterotru- são dts=9,3; laterotrusão esq=9,3; protru- são=6,9.	Eficiência seme- lhante TxB e manipulação fas- cial no tto da dor miofascial. Manipulação fas- cial mais eficaz alívio de dor e TxB na melhoria amplitude movi- mentos mandibu- lares.
-----------------------------	-----	--------------------------	---	--	--	--	---

**Tabela 2:** Efeito da toxina botulínica no tratamento da dor miofascial. Os resultados obtidos correspondem a valores médios. (1) VAS (Visual Analogue Scale): quantificar a dor de 0 a 10 (0= sem dor e 10= dor severa) ou traçar numa linha , com 100mm, a zona correspondente à dor (0= sem dor e 100= dor severa). (2) Abertura bucal (mm): máxima distância entre os bordos incisais do incisivo central superior e inferior, sem dor. (3) Mordida forçada (lb): medição com dispositivo interposto entre dentes, pedindo ao paciente para ocluir com o máximo de força possível (4,45N=1lb). (5) Dor à palpação: palpação bilateral em 8 localizações extra-orais (músculo temporal anterior, médio e posterior; inserção, origem e corpo do músculo masséter; região posterior da mandíbula; região submandibular) e 2 localizações intra-orais (músculo pterigóideu lateral e tendão do músculo temporal) quantificada numa escala de 0-3 (0=sem dor; 1=dor suave; 2=dor moderada, 3=dor severa). A dor à palpação consiste na soma dos valores de cada uma das localizações. (6) PPT (Pressure Pain Threshold): dispositivo colocado sobre o Trp, cuja pressão aumenta 1kg/seg. e o valor registrado corresponde ao Kg em que o paciente começa a sentir desconforto. (7) PS (Pain Score): colocação do polegar sobre a pele cobrindo o músculo com o Trp e ao pressionar a respectiva zona, o paciente quantifica a dor numa escala de 0-3 (0= sem dor, 1=dor leve; 2= dor moderada; 3= dor severa). (8) NHP (Nottingham Health Profile): avaliação da relação dor-incapacidade. (9) Abreviaturas e Siglas. MU= mouse units; PA= parâmetros avaliados, EMG= eletromiografia; Pterig.= pterigóideu, lat.= lateral; med.= medial, m. = mês;  $\mu$ = média; inj.=injeção; sint.= sintoma; ef.=efeito; adv.=adverso; tto= tratamento, TxB= toxina botulínica; min.=minutos; manip.= manipulação; dta= direita; esq= esquerda; sol.= solução; Trp= trigger points; LIG= injeção com lidocaína; DIG= agulha-mento seco; máx= máxima; sem.=semana; s/= sem; n°= número; RDC/TMD= Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders.

### Anexo 3: Desordens Articulares e Toxina Botulínica

	Estudo	Amostra	DTM	Músculo	Dose administrada	Metodologia	Resultados
Ziegler et al., 2003	Aberto	n=21 (n=17 desordem psíquica; n=4 s/ desordem psíquica)	Luxação	M. Pterig. lat. bilateral (EMG)	50-100 MU/músculo (100 MU casos severos) Dysport®	Tto TxB 3-3 m. PA: nº de luxações; ef. adv.; dor <sup>(1)</sup> (n=4 s/ desordem psíquica). Duração do tto 6-18 m. Follow-up 6 m. a 3 anos.	n=8 não foi possível uso de EMG; n=19 s/ luxação durante 8 m. após tto. n=4 uma luxação (9, 11, 14 e 17 m. após tto). n=2 luxação durante tto. Alívio da dor 3-4 pontos na VAS, melhoria qualidade de vida. Ef. adv. tolerável: máx. abertura bucal reduziu de 40,5 para 33mm.
Martínez-Pérez et al., 2004	Caso clínico	3	<p><b>Caso 1:</b> Luxação unilateral eq. recorrente (duração 1 ano)</p> <p><b>Caso 2:</b> luxação unilateral eq. recorrente (3-4x/sem.)</p> <p><b>Caso 3:</b> luxação recorrente unilateral (mais frequente eq.)</p>	<p><b>Caso 1:</b> M. Pterig. Lat. dto (EMG)</p> <p><b>Caso 2:</b> M. Pterig. Esq. (EMG).</p> <p><b>Caso 3:</b> M. Pterig. Lat. (EMG): 1ª inj. unilateral eq., 2ª, 3ª e 4ª inj. bilateral</p>	<p><b>Caso 1:</b> 3x TxB-A - 50 MU (1ª Julh. 1997, 2ª Set. 1997; 3ª Jan. 1999)</p> <p><b>Caso 2:</b> 5x TxB-A - 20 MU (2ª TxB após 5 m., 3ª TxB após 7 m. e mais duas TxB com intervalo de 4 m. entre elas).</p> <p><b>Caso 3:</b> 4x TxB-A (2ª TxB após 5 m., 3ª após 4 m. e 4ª após 3 m.) Botox®</p>	-	<p><b>Caso 1:</b> 2 m. após 1ª inj. s/ luxação; 18 m. após 2ª inj. 1 luxação; após 3ª inj. assintomática. Ef. adv.: incompetência velofaríngea com corrimento nasal.</p> <p><b>Caso 2:</b> 5 m. após 1ª inj. 1 subluxação; 3 m. após 2ª inj. luxações recorrentes; follow-up 1,5 anos com diminuição da frequência de luxações. S/ ef. adv.</p> <p><b>Caso 3:</b> após 2 m. da 1ª inj. recorrência luxações; após 2 m. da 2ª inj. recorrência; após 3ª inj. assintomática (4ª inj. profilaxia).</p>

### Anexo 3: Desordens Articulares e Toxina Botulínica

Kurtoglu et al., 2008	RCT	n= 24 (n= 12 grupo estudo- TxB; n=12 placebo - Sol.salina)	Dor miofascial com ou sem deslocamento anterior do disco (RDC/TMD)	Músculo Masséter e Temporal ant.	10 MU/ músculo (3 localizações/ masseter e 2 temporal) Botox®	PA: EMG (a); Questionário de comportamento (b). Follow-up 14 e 28 dias após inj.	<p><b>Grupo TxB</b> T0: LMR= 197±104/ 301±227; RMR= 197±105/ 313±251; RTR= 185±115/ 255±168; LTR= 246± 75/ 315±163.</p> <p>T14: LMR= 115±66/ 125± 72; RMR= 133±67/ 142±54; RTR= 129±62/ 219±159; LTR= 283±93/ 310±69.</p> <p>T28: LMR= 224±110/ 234±102; RMR= 220±122/ 230±109; RTR= 223±125/ 320±134; LTR= 194±69/ 240±107.</p> <p><b>Grupo Controle</b> T0: LMR= 209±101/ 518±254; RMR= 173±106/ 507±238; RTR= 175±105/ 555±255; LRT= 243±124/ 537±170.</p> <p>T14: LMR= 255±112/ 500±243; RMR= 258±114/ 469±298; RTR= 269±90/ 531±276; LRT= 227±135/ 495±186.</p> <p>T28: LMR= 239±104/ 517±206; RMR= 202±124/ 499±223; RTR= 205±120/ 576±230; LRT= 204±95/ 571±220.</p> <p><b>Grupo TxB</b> T0: questão 7-9= 56,1±17,1; questão 11-13= 30,6±22,4; questão 12= 1,09±0,44. T14: questão 7-9= 45,8±18,6; questão 11-13= 30,6±20,4; questão 12= 0,87±0,42. T28: questão 7-9= 439±25,2; questão 11-13= 30,3±20,8; questão 12= 0,86±0,78.</p> <p><b>Grupo Controle</b> T0: questão 7-9= 58,9±14,7; questão 11-13= 31,7±22,6; questão 12= 1,40±0,76. T14: questão 7-9= 51,1±20,1; questão 11-13= 30,0±26,8; questão 12= 1,31±0,63. T28: questão 7-9= 51,4±23,0; questão 11-13= 31,7±26,3; questão 12= 1,40±0,77.</p>
-----------------------	-----	--	--	----------------------------------	---	--	---



### Anexo 3: Desordens Articulares e Toxina Botulínica

Fu et al., 2010	Aberto	n=5	Luxação man- dibular recor- rente (n=4 bila- teral, n=1 uni- lateral e n=5 doenças sistê- micas)	-	20-50 MU/ músculo	Local punção determinado com TC, após inj. fixação c/ bandas elásticas durante 4 -5 dias. Follow-up 3 m. a 2 anos.	n=1 luxação 2 dias após inj.; tto de sucesso s/ luxações recorrentes. S/ ef. adv.	TxB como tto de 1ª escolha em pacientes com luxações mandibulares recorrentes.
--------------------	--------	-----	--	---	----------------------	--	--	---

**Tabela 3:** Efeito da Toxina botulínica no tratamento do deslocamento anterior do disco. Os resultados correspondem a valores médios. (1) VAS (Visual Analogue Scale): quantificar a dor de 0 a 10 (0= sem dor e 10= dor severa) ou traçar numa linha, com 100mm, a zona correspondente à dor (0= sem dor e 100= dor severa). (2) EMG= electromiografia dos músculos masséter (direito-RMR e esquerdo-LMR) e temporal anterior (direito-RTR e esquerdo-LTR) em repouso. (3) Questionário comportamental: questões 7-9 avaliam a dor; questões 11 a 13 avaliam a incapacidade e a questão 20 avalia o estado psicológico. Abreviaturas e Siglas: s/= sem; Pterig.= pterigoideu; lat.= lateral; MU= mouse units; tto= tratamento; m.=mês; PA= parâmetros avaliados; EMG= electromiografia; VAS= Visual Analogue Scale; ef.= efeito; adv.=adverso; esq.= esquerda; dia= direita; inj.= injeção; TxB= toxina botulínica; Julho.= Julho; Jan.= Janeiro; TC= tomografia computadorizada; smt.= sim-toma; RCT= randomized controlled trial; RDC/TMD= Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders; ant.= anterior.

## Anexo 4: Bruxismo e Toxina Botulínica

Autores	Tipo de estudo	Amostra	Patologia	Dose administrada	Metodologia	Resultados
Tan <i>et al</i> 2000	Estudo aberto	n=18	Bruxismo ( $\mu=14,8\pm10$ anos)	61,7 $\pm$ 11,1 MU/ masséter (2,5-100 MU) Botox®	Intervalo entre inj. $\mu=5,0\pm1,8$ m. PA: ef. TxBo <sup>(1)</sup> Follow-up $\mu=3,3\pm2,8$ anos	A duração do ef. TxB $\mu=19,1\pm17$ sem. O ef. TxB $\mu=3,4\pm0,9$ (escala 0-4). n=1 (5,6%) ef.adv.
Guarda- Nardini <i>et al</i> . 2008	RCT dupla- mente cego, placebo- controlado	n=20 (n=10 TxB; n=10 pla- cebo- Sol. Salina)	Bruxismo e dor miofascial (RDC/ TMD)	30 MU/ masséter 20 MU/ temporal ant. Botox®	PA: dor repouso e mastiga- ção <sup>(2)</sup> ; eficiência mastiga- tória <sup>(3)</sup> ; max. abertura bucal assistida e não assis- tida <sup>(4)</sup> ; eficácia subj. do tto 6m. (T1, T2, T3).	<p>T0 Grupo TxB: dor repouso=5,0<math>\pm</math>3,62; dor mastiga- ção= 6,2<math>\pm</math>2,78; eficiência mastigatória=7,7<math>\pm</math>2,26; abertura bucal não assistida=46,3<math>\pm</math>8,74; abertura bucal assistida=50,7<math>\pm</math>6,63. Grupo Placebo: dor repouso= 3,9<math>\pm</math>2,92; dor mastigação=4,1<math>\pm</math>2,92; efi- ciência mastigatória=8,0<math>\pm</math>1,63; abertura não assisti- da=43,8<math>\pm</math>9,4; abertura assistida=48,0<math>\pm</math>8,72.</p> <p>T1 Grupo TxB: dor repouso=4,6<math>\pm</math>3,63; dor mastiga- ção=5,2<math>\pm</math>3,05; eficiência mastigatória=7,1<math>\pm</math>2,38; abertura bucal não assistida=46,7<math>\pm</math>9,91; abertura bucal assistida=51,0<math>\pm</math>8,52. Grupo Placebo: dor repouso=3,0<math>\pm</math>2,49; dor mastigação=3,8<math>\pm</math>2,82; efi- ciência mastigatória=7,7<math>\pm</math>1,77; abertura não assisti- da=43,4<math>\pm</math>9,11; abertura assistida=47,3<math>\pm</math>8,21.</p> <p>T2 Grupo TxB: dor repouso=2,5<math>\pm</math>2,72; dor mastiga- ção=3,6<math>\pm</math>2,32; eficiência mastigatória=6,4<math>\pm</math>2,17; abertura bucal não assistida=46,6<math>\pm</math>9,61; abertura bucal assistida=52,0<math>\pm</math>7,7. Grupo Placebo: dor repou- so=3,7<math>\pm</math>2,67; dor mastigação=3,7<math>\pm</math>2,71; eficiência mastigatória=8,2<math>\pm</math>1,32; abertura não assisti- da=43,9<math>\pm</math>9,15; abertura assistida=47,7<math>\pm</math>8,31.</p> <p>T3 Grupo TxB: dor repouso=3,6<math>\pm</math>2,88; dor mastiga- ção=3,6<math>\pm</math>2,37; eficiência mastigatória=7,4<math>\pm</math>1,9; abertura bucal não assistida=48,4<math>\pm</math>7,63; abertura bucal assistida=52,5<math>\pm</math>7,04. Grupo Placebo: dor repouso=4,1<math>\pm</math>2,85; dor mastigação=4,7<math>\pm</math>2,79; efi- ciência mastigatória=7,5<math>\pm</math>1,96; abertura não assisti- da=43,5<math>\pm</math>9,11; abertura assistida=47,0<math>\pm</math>8,25.</p>

## Anexo 4: Bruxismo e Toxina Botulínica

Santamato <i>et al.</i> 2010	Caso clínico	n=1	Dor na região do pescoço relacionada com bruxismo.	40 MU/ masséter (EMG) 2,5 MU/ temporal ant. (EMG) Xeomin	PA: dor; EMG; questionário detecção de bruxismo <sup>(1)</sup> .	Após 3 dias, alívio na sint. dolorosos de 7 para 2 na VAS (0-10) e nenhuma resposta dada no questionário detecção bruxismo. EMG (após 4 sem.) observou-se diminuição hiperatividade muscular. A duração do ef. TxB foi 3 m.	TxB possível tto do bruxismo e DTM.
Lee <i>et al.</i> 2010	RCT duplamente cego	n=12 (n=6 TxB; n=6 placebo- Sol. salina)		80 MU/ masséter Dysport®	PA: questionário detecção bruxismo; EMG. Follow-up 4, 8 e 12 sem. (T1, T2, T3)	<p>T0 Grupo TxB: EMG (masséter)=2,77±1,86; EMG (temporal)= 2,28±1,21; questionário=1,75±0,91. Grupo Placebo: EMG (masséter)=2,48±1,26; EMG (temporal)=1,81±1,52; questionário=1,89±0,71.</p> <p>T1 Grupo TxB: EMG (masséter)= 0,15±0,29; EMG (temporal)=2,24±1,06; questionário=0,75±0,70. Grupo Placebo: EMG (masséter)= 2,24±1,06; EMG (temporal)=1,85±1,64; questionário=1,33±1,08.</p> <p>T2 Grupo TxB: EMG (masséter)=0,26±0,35; EMG (temporal)=2,25±0,77; questionário=0,81±1,08. Grupo Placebo: EMG (masséter)=2,5±1,37; EMG (temporal)=2,01±1,64; questionário=1,47±0,93.</p> <p>T3 Grupo TxB: EMG (masséter)=0,26±0,24; EMG (temporal)=1,89±1,03; questionário=0,61±0,64. Grupo Placebo: EMG (masséter)=2,66±1,44; EMG (temporal)=1,7±1,52; questionário=1,39±1,0.</p>	TxB reduz eventos bruxómanos, pela diminuição actividade muscular.

**Tabela 4** Efeito da toxina botulínica no tratamento do bruxismo. Os resultados correspondem a valores médios. (1) Efeito da TxB medido numa escala de 0-4, durante no pico da sua acção (0= sem efeito; 1= melhoria suave; 2= melhoria moderada sem alteração na função; 3=melhoria moderada em severidade e funcionalmente; 4= evidente melhoria na severidade e função) (2) VAS (Visual Analogue Scale): escala de 0-10, em que 0= sem dor e 10=dor severa. (3) VAS: escala de 0-10, em que 0=alimentação semi-líquida e 10=alimentação de consistência dura. (4) Abertura bucal não assistida, medida em mm, correspondendo à maior distância entre os bordos incisais dos incisivos sem manipulação do clínico. Abertura bucal assistida, medida em mm, correspondendo à maior distância entre os bordos incisais dos incisivos com manipulação pelo clínico. (5) Questionário de detecção do bruxismo consiste em 6 perguntas referentes a sintomas bruxómanos. Abreviaturas e Siglas: Um= mouse units; µ= média; inj.= injeção; m.= mês; PA= parâmetros avaliados; ef.= efeito; adv.=adverso; TxB= toxina botulínica; Sol.=solução; sem.= semana; tto= tratamento; RCT= randomized controlled trial; ant.= anterior; máx= máxima; subj.= subjectiva; EMG= electromiografia; sint.= sintomas; VAS= Visual Analogue Scale; DTM= Desordens Temporomandibulares; RDC/TMD= Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders.